

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1976 - N° 231

**LES FORMES TARDIVES
DE LA GLYCOGENOSE MUSCULAIRE
PAR DEFICIT EN MALTASE ACIDE**
A propos de deux observations

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 21 Juin 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Pierre DUVILLARD

né le 9 Juillet 1949

à PARIS XI* (Seine)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1976 - N°

**LES FORMES TARDIVES
DE LA GLYCOGENOSE MUSCULAIRE
PAR DEFICIT EN MALTASE ACIDE**
A propos de deux observations

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 21 Juin 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Pierre DUVILLARD

né le 9 Juillet 1949

à PARIS XI° (Seine)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
M. E. M. ALEXIS-CARREL

Année 1912 - 1913

LES FORMES TARDIVES
DE LA GLYCOGÉNOSÉ MUSCULAIRE
PAR DÉFICIT EN MALTASE ACIDE
A propos de deux observations



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 21 Juin 1913
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Pierre DUYILLARD

né le 2 Juillet 1880

à PARIS XI (Seine)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président : Monsieur le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Monsieur le Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : Monsieur P. PONCET, Maître-assistant

Troisième Vice-Président : Monsieur H. BONNET, Etudiant

Secrétaire Général de l'Université : Monsieur J. RAMBAUD, administrateur civil.

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R.) :

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr le Docteur B. SALLE, Maître de Conférences

U.E.R. de Médecine ALEXIS-CARREL : Mr le Professeur C. GIROD

U.E.R. de Médecine LYON-NORD : Mr le Professeur J.P. GARIN

U.E.R. de Médecine SUD-OUEST : Mr le Professeur J.M. ROBERT

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur L. ODDOUX

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, Maître de Conférences

U.E.R. de Biologie Humaine : Mr le Professeur J.C. CZYBA

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur d'E.P.S.

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : Mr le Professeur H. BUCHWALTER

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur R. UZAN

U.E.R. de Chimie et Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur J. BRUN

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mr R. FONTANGES, Maître de Conférences

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur A. SARAZIN

U.E.R. de Mécanique : Mr le Professeur J. MATHIEU

Observatoire de Lyon : Mr le Professeur J.H. BIGAY

I.U.T. 1 : Mr le Professeur B. POUYET

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

Examineurs de la Thèse :

- Président : Monsieur le Professeur M. TOMMASI
- Assesseurs : Monsieur le Professeur J. FEROLDI
Monsieur le Professeur Agrégé M. ROCHET
Monsieur le Professeur Agrégé M. TRILLET

A MES PARENTS,

Leur affectueuse sollicitude et leurs encouragements m'ont accompagné tout au long de mes études.

Qu'ils trouvent dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de toute mon affection.

A MA SOEUR ET A MON FRERE,

A TOUTE MA FAMILLE,

A MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. TOMMASI

Il nous a fait découvrir et aimer l'anatomie pathologique.

Les deux années que nous avons passées dans son laboratoire nous ont permis d'apprécier la qualité de ses connaissances, la clarté de son enseignement et sa grande bienveillance.

Nous lui sommes reconnaissant de nous avoir confié ce travail et l'assurons de notre respectueux attachement.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. FEROLDI

Il nous fait le grand honneur de juger notre thèse. Nous admirons l'étendue de ses connaissances anatomo-pathologiques et la richesse de son enseignement.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE M. ROCHET

Il nous a accueilli avec bienveillance dans son laboratoire et nous fait bénéficier de la qualité de son enseignement.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger notre thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE M. TRILLET

Nous n'avons pas eu la chance d'être son élève et nous le regrettons.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en siégeant parmi nos juges.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CARRIER
Attaché de recherche à l'INSERM

Sans lui nous n'aurions pu réaliser ce travail.
Nous sommes conscient de l'aide qu'il nous a apportée
et l'assurons de notre reconnaissance.

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR MATHIEU
Chargée de recherche à l'INSERM

Nous lui devons l'analyse enzymatique de nos
observations.
Qu'elle soit assurée de notre très vive gratitude.

A MESSIEURS LES DOCTEURS KOPP et PIALAT

Leurs conseils et leur amitié nous ont été très
précieux.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS GIRARD et DEVIC

Ils nous ont confié les renseignements cliniques
de nos observations.
Qu'ils soient assurés ici de notre profond
respect.

A MESDEMOISELLE LAMBERT et BENARROUCH et A MADAME CHARENSOL
Techniciennes du Laboratoire

Nous les remercions de s'être chargées, avec
dévouement et compétence de la confection de nos
coupes.

— PLAN —

INTRODUCTION

CHAPITRE I

- I - Définition et historique
- II - Le glycogène musculaire et sa régulation
- III - La glycogénose de type II : un exemple de maladie lysosomiale
- IV - Place de la glycogénose de type II parmi les autres glycogénoses

CHAPITRE II

- I - Etude anatomoclinique de nos deux observations
- II - Etude analytique de douze cas analogues de la littérature

CHAPITRE III - Commentaires et discussion

- I - Aspects cliniques, électromyographiques et génétiques
- II - Aspects anatomopathologiques
 - A - En microscopie photonique
 - B - En histoenzymologie
 - C - En microscopie électronique
- III - Aspects biochimiques et enzymologiques
 - A - Le glycogène
 - B - Voie phosphorolytique de la glycogénolyse
 - C - Voie hydrolytique
- IV - Tentatives d'explication des différents aspects cliniques de la glycogénose de type II
 - A - Différence de degré et de distribution du déficit enzymatique

B - Existence de "mutants" enzymatiques

C - Existence d'un mécanisme compensateur

V - Conséquence d'un diagnostic certain : Attitude thérapeutique

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

— INTRODUCTION —

A la suite des travaux des CORI, les méthodes modernes d'investigation ont permis de préciser les divers types de glycogénoses.

La microscopie électronique et l'enzymologie ont notamment apporté une meilleure compréhension du mécanisme de la glycogénose de type II, due à un déficit en alpha 1-4 glucosidase ou maltase acide intra lysosomiale agissant à pH = 4.

La plus classique des glycogénoses de type II a été décrite par POMPE (83). Une forme infantile à évolution prolongée a été décrite par BADOUAL et Coll. (7) de même qu'une forme à début plus tardif, fatale à 20 ou 30 ans (24, 61, 103, 118). On connaît aussi une forme généralisée où l'atteinte cardiaque est modérée et l'atteinte musculaire plus nette.

Plus récemment HUDGSON et Coll. (54), puis ENGEL (35), ont décrit des observations de glycogénose par absence de maltase acide chez des adultes, se traduisant par une sémiologie pseudo-myopathique. C'est à l'étude de cette dernière forme qu'est consacré notre travail, à partir de deux observations examinées dans la laboratoire de neuropathologie du Professeur TOMMASI. Une de ces observations a d'ailleurs été déjà publiée par CARRIER et Coll. (18).

Après un rappel historique, le premier chapitre sera consacré à quelques rappels de la biochimie du glycogène, à la place occupée par cette maladie dans la pathologie lysosomiale et par celle qu'elle tient parmi les différentes glycogénoses.

Le deuxième chapitre verra l'exposé de nos deux observations, et leur comparaison avec les principaux cas de la littérature.

Dans le dernier chapitre, nous tenterons de dégager les caractères de cette affection et aborderons ses aspects pathogéniques.

— CHAPITRE I —

I - DEFINITION ET HISTORIQUE

On entend par glycogénose toute affection au cours de laquelle le glycogène d'une partie ou de la totalité des tissus de l'organisme est quantitativement ou qualitativement anormal (51). Ce terme est toutefois habituellement réservé aux surcharges primitives liées à un trouble enzymatique spécifique.

Si c'est à POMPE que l'on doit l'individualisation de la glycogénose qui porte son nom, certaines observations antérieures doivent être rappelées :

C'est la description par VIRCHOW (110) en 1864 d'un aspect vacuolaire du myocarde observé après une cardiomégalie fatale. SEIFFERT (95) pense qu'il s'agit d'un rhabdomyome embryonnaire diffus. Un aspect identique est retrouvé par SCHMINCKE (92) chez un nourrisson décédé d'une insuffisance cardiaque.

Parallèlement, WAGNER et PARNAS (112), puis VAN CREFELD (107) publient, respectivement en 1922 et 1928, deux observations d'hépatomégalie infantile, qu'ils rattachent à un trouble particulier du métabolisme des hydrates de carbone.

En 1929, VON GIERKE (111) décrit la première glycogénose qu'il intitule "hépatonéphromégalia glikogenica".

Trois ans plus tard, POMPE (83) décrit l'observation d'un nourrisson décédé, à l'âge de sept mois, d'une défaillance cardiaque ; outre la cardiomégalie, une hypotonie musculaire importante est signalée. La vérification anatomique révèle une accumulation excessive de glycogène, non seulement au niveau du coeur, mais aussi dans le foie, les reins et les muscles squelettiques.

La même année, BISCHOFF (11) et PUTSCHAR (84) rapportent un cas similaire et GUNTHER (46) décrit en 1959 la forme amyotonique congénitale qui porte son nom.

Les années suivantes, un certain nombre d'observations de maladie de POMPE sont décrites ; en 1950, à l'occasion d'une revue des cas déjà publiés, DI SANTAGNESE (31) énonce les quatre critères estimés nécessaires au diagnostic clinique : hypotonie musculaire, amyotrophie, cardiomégalie et macroglossie inconstante.

CLEMENT et Coll. (19) proposent la même année le terme de glycogénose généralisée en insistant sur l'infiltration glycogénique du système nerveux central.

A partir de cette date, les travaux des CORI et d'ILLINGWORTH dévoilent progressivement les mécanismes physiopathologiques des glycogénoses ; la première carence enzymatique est prouvée en 1952 dans la maladie de VON GIERKE (22) ; viennent ensuite la maladie de FORBES, ou type III en 1956 (60), la maladie de MAC ARDLE (77, 91), et le type VI

ou maladie de HERS en 1959 (48).

En 1963, HERS met en évidence, dans la maladie de POMPE, l'absence d'hydrolyse du maltose à pH acide (49). Il la rattache à un déficit en alpha 1-4 glucosidase acide ou maltase acide.

Cette enzyme est isolée pour la première fois la même année par LEJEUNE et Coll. (69) à partir du foie de rat.

Quatre ans plus tard, AURICCHIO et BRUNI mettent au point une méthode d'extraction de la maltase acide (5).

Les premiers cas de déficit en maltase acide de l'adulte sont décrits en 1968 (35, 54) ; d'autres le sont les années suivantes et en 1973, ENGEL et Coll. en auront observé sept.

Parallèlement à l'identification des formes atypiques de cette glycogénose, de nombreux auteurs s'attachent à perfectionner les moyens diagnostiques, en particulier les méthodes de mise en évidence du déficit enzymatique.

La mesure de l'activité maltasique acide peut maintenant s'effectuer à partir de sources variées : comme les fibroblastes, les leucocytes ou les urines.

Des essais de dépistage anténatal se font par détermination de l'activité alpha glucosidasique des cellules du liquide amniotique après culture.

II - LE GLYCOGENE MUSCULAIRE ET SA REGULATION (43, 70)

Le glycogène, isolé en 1857 par CLAUDE BERNARD, est une macromolécule formée par l'assemblage d'un nombre élevé de molécules de glucose liées de façon différente par des liaisons alpha 1-4 et alpha 1-6 qui unissent les chaînes latérales à la chaîne principale de la molécule (Tableau I).

Nous limiterons notre étude à la dégradation du glycogène, nous contentant de représenter schématiquement sa biosynthèse dans le Tableau II et nous envisagerons ensuite sa régulation musculaire.

Le glycogène peut être catabolisé chez l'homme selon deux voies de dégradation : une voie phospholytique cytoplasmique et une voie hydrolytique lysosomiale de connaissance plus récente.

A - LA VOIE PHOSPHOROLYTIQUE DE DEGRADATION DU GLYCOGENE

Cette voie, la plus anciennement connue, est catabolisée par un grand nombre d'enzymes et de co-facteurs spécifiques et permet la fourniture régulière de glucose sous forme de glucose 1-phosphate qui sera transformé en glucose 6-phosphate sous l'action d'une phosphoglucomutase, lui-même transformé en glucose par la glucose 6-phosphatase. Les trois principaux enzymes de cette voie sont respectivement la phosphorylase, l'amylo 1-6 glucosidase et l'oligo 1-4 $\rightarrow$ 1-4 glucantransférase.

1°) La phosphorylase qui catalyse les liaisons α 1-4 est essentiellement hépatique et musculaire.

a) *La phosphorylase musculaire* existe sous deux formes, active et inactive (formes a et b).

Dans le muscle, au repos, la phosphorylase b constitue 95 % du total. La contraction musculaire s'accompagne de la transformation de la phosphorylase inactive en 94 % de forme active. Cette activation est catalysée par une phosphorylase kinase. Rappelons que l'injection d'adrénaline et la stimulation électrique du muscle agissent par le même mécanisme.

b) *La phosphorylase hépatique* rencontrée également sous forme a et b, se distingue de la phosphorylase musculaire par certaines propriétés. Elle n'a pas le même poids moléculaire, n'est pas réactivable par l'AMP cyclique alors qu'elle peut être activée par le glucagon qui est inactif sur l'enzyme musculaire.

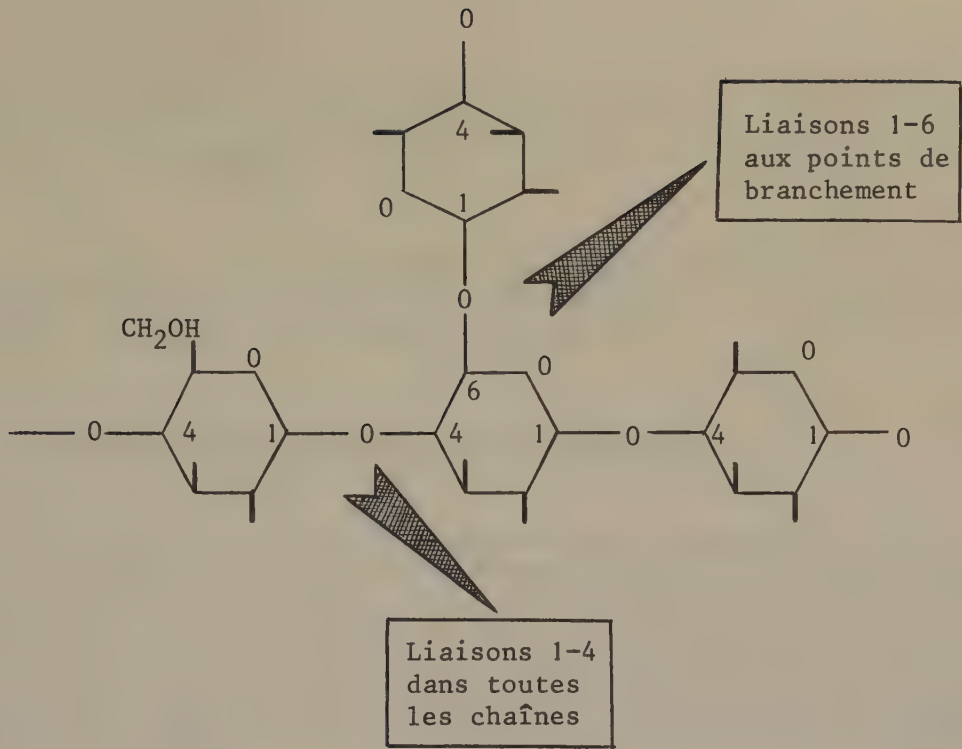


Tableau I - Liaisons α 1-4 et α 1-6 dans la molécule de glycogène.

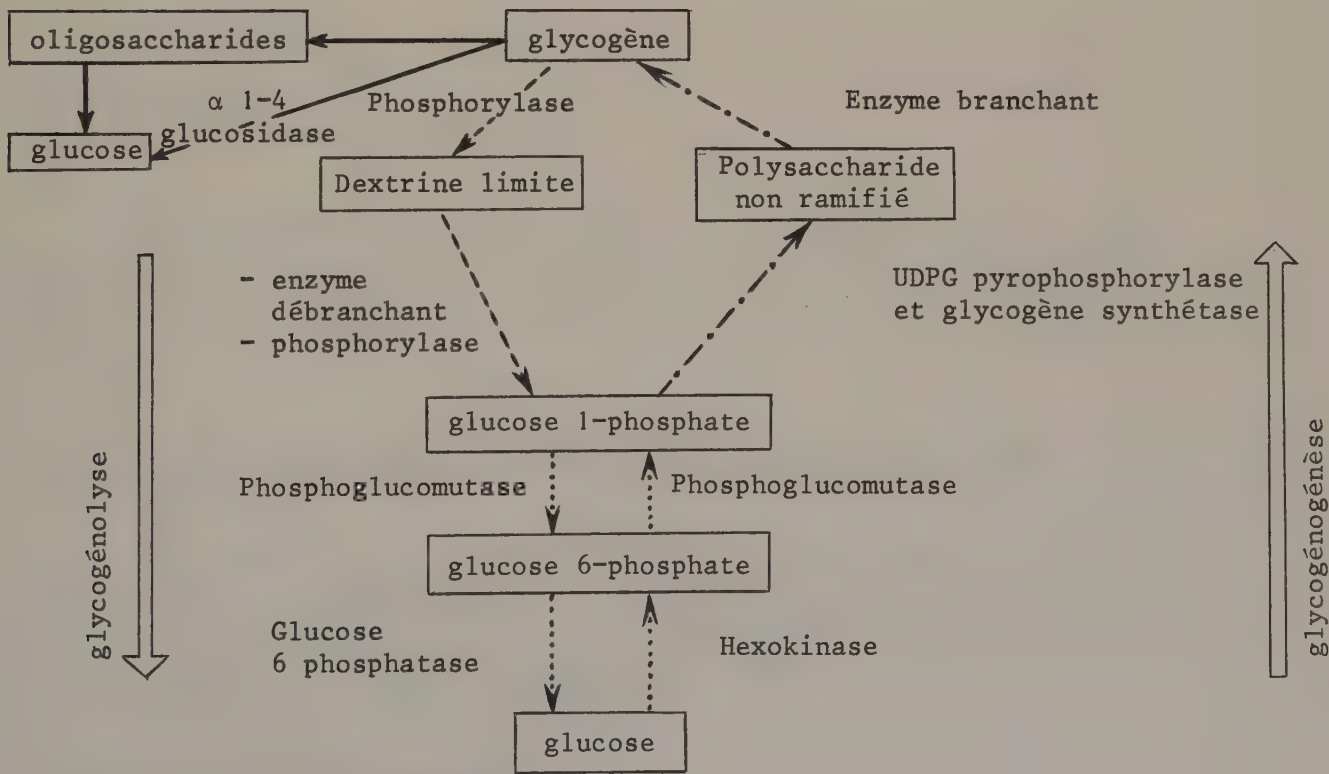


Tableau II - Schéma simplifié du métabolisme du glycogène.

2°) La phosphorylase libère environ 40 % du glucose contenu dans le glycogène, les liaisons 1-6 n'étant pas sensibles à son action. Elles le seront par l'amylase 1-6 glucosidase ou "enzyme débranchant" isolée en 1951 par CORI et LARNER.

3°) L'oligo 1-4 → 1-4 glucantransférase réduit les chaînes latérales de la molécule de glycogène à une seule molécule de glucose par transfert des autres glucoses sur la chaîne principale.

B - VOIE HYDROLYTIQUE DE DEGRADATION DU GLYCOGENE

Cette voie, directement impliquée dans la maladie de POMPE, assure la scission du glycogène en oligosaccharides et en glucose sous l'action des amylases et des maltases. Parmi elles, la maltase acide, localisée dans les lysosomes, exerce sur le glycogène une double action: tout d'abord une action hydrolytique en catalysant l'hydrolyse du glucose lié sur le mode alpha 1-4 (alpha 1-4 glucosidase) mais elle assure également le transfert d'une unité glucose du maltose sur le glycogène par transgluco-sylation.

Récemment DEN TANDT et VAN HOOF (cités par GAJDOS) (43) ont identifié une isomaltase lysosomiale qui complète la dégradation hydrolytique du glycogène en libérant les molécules de glucose liées sur le mode 1-6.

Les deux actions catalytiques de la maltase acide sont maximales à pH 4 et inhibées par le suranose à l'inverse de celle de la maltase neutre qui agit à pH 7 et est localisée à la fois dans les fractions microsomiales et solubles de la cellule.

L'action de cette maltase acide est soumise aux mêmes conditions que celles des autres enzymes lysosomiaux. Les lysosomes sont entourés d'une membrane imperméable et renferment un grand nombre d'hydrolases acides à l'état latent, qui n'agissent qu'au contact de leur substrat spécifique.

C - REGULATION HORMONALE DU METABOLISME DU GLYCOGENE MUSCULAIRE

Ces mécanismes de régulation, bien qu'imparfaitement connus, semblent sous la dépendance étroite de facteurs hormonaux : on sait depuis longtemps qu'une injection de glucagon s'accompagne d'une élévation du taux de glucose sanguin et qu'inversement, l'injection d'insuline entraîne une diminution de ce taux.

1°) Facteurs de la glycogénolyse

- Le *glucagon* qui est un puissant activateur de la glycogénolyse hépatique, est sans action au niveau du muscle squelettique. Il active par contre la glycogénolyse myocardique.

- *L'adrénaline* intervient tant au niveau hépatique que musculaire par stimulation de l'adényl cyclase.

2°) Facteurs de la glycogénoformation

L'insuline et les gluco-corticoïdes stimulent la synthèse du glycogène.

La synthèse du glycogène serait également soumise à un contrôle nerveux. CANAL et FRATTOLA ont montré en 1966 que la section du nerf sciatique ou de la moelle épinière détermine chez le rat une diminution importante et progressive de l'activité de la glycogène synthétase des muscles privés d'inervation (43).

III - GLYCOGÉNOSE DE TYPE II : UN EXEMPLE DE MALADIE LYSOSOMIALE

A - LES LYSOSOMES DANS LES CELLULES NORMALES

1°) Définition et propriétés

Découverts par DE DUVE et ses Collaborateurs (28) en 1955, les lysosomes sont les principaux constituants d'un système digestif intracellulaire qui a été reconnu dans une grande variété de cellules.

Ce sont des particules intracytoplasmiques, limitées par une membrane unité et contenant des hydrolases acides. Leur dimension, leur forme et leur structure interne sont très variables.

On connaît une quarantaine d'enzymes lysosomiales ; ce sont toutes des hydrolases qui ont un pH optimum d'action acide et qui agissent sur presque tous les types de liaisons chimiques rencontrées. Elles constituent un puissant système digestif capable de dégrader les principaux constituants cellulaires et tissulaires. Cette activité digestive s'accomplit généralement au sein des lysosomes eux-mêmes qu'on appelle alors lysosomes secondaires par opposition aux lysosomes primaires qui contiennent des enzymes nouvellement formés n'ayant pas encore participé à des épisodes digestifs.

2°) Mécanisme d'action

Les principaux mécanismes par lesquels les substrats de la dégradation lysosomiale entrent en contact avec les enzymes digestifs sont illustrés schématiquement dans le Tableau III.

a) Dans l'*hétérophagie*, des particules exogènes sont englobées par endocytose et la vacuole ainsi formée fusionne avec un lysosome soit primaire, soit secondaire.

b) Au cours de l'*autophagie*, une petite portion du cytoplasme est enveloppée par une ou plusieurs structures vésiculaires qui s'unissent pour former une vacuole d'autophagie, laquelle fusionne elle-même avec un lysosome (les structures enveloppantes peuvent être elles aussi des lysosomes).

Le terme de phagolysosome s'applique tant aux hétérolysosomes qu'aux autolysosomes.

c) Dans la *crinophagie*, des granules de sécrétion golgiens fusionnent directement avec des lysosomes sans enveloppement préalable.

Il faut souligner l'importance des phénomènes de fusion des membranes dans tous ces processus.

La digestion a lieu à l'intérieur des lysosomes secondaires puis ses produits diffusent ou sont transportés à travers la membrane lysosomiale dans le cytoplasme où ils pourront être soit métabolisés, soit réutilisés. Certains matériaux, qui ne sont pas fragmentés, restent dans les lysosomes où ils constituent les corps résiduels s'ils ne sont pas éliminés hors de la cellule ; en effet les lysosomes, ainsi chargés, peuvent être libérés de leur contenu par exocytose.

3°) Fonctions

Les lysosomes jouent un rôle important, surtout au niveau des leucocytes et des macrophages dans les phénomènes de défense de l'organisme ; mais on sait maintenant que de tels phénomènes se déroulent en réalité d'une manière plus ou moins continue dans toutes les cellules où ils servent à hydrolyser les produits que l'organisme lui-même élabore, soit dans les mêmes cellules (autophagie et crinophagie), soit dans d'autres cellules (crinophagie).

Ainsi la digestion lysosomiale apparaît comme un agent majeur de l'autodégradation biologique.

Les fonctions desservies par cette activité sont très variées, à tel point que la digestion lysosomiale se trouve adaptée à un but particulier dans presque chaque type de cellule ou de tissu.

B - LES LYSOSOMES EN PATHOLOGIE

Schématiquement, trois grands mécanismes doivent être retenus :

- Lésions cellulaires par rupture lysosomiale,
- Lésions tissulaires par les enzymes lysosomiaux libérés dans le compartiment extra-cellulaire,
- Lésions cellulaires par surcharge des lysosomes.

Nous nous consacrerons uniquement au troisième de ces mécanismes puisqu'il est à l'origine de la maladie qui nous occupe.

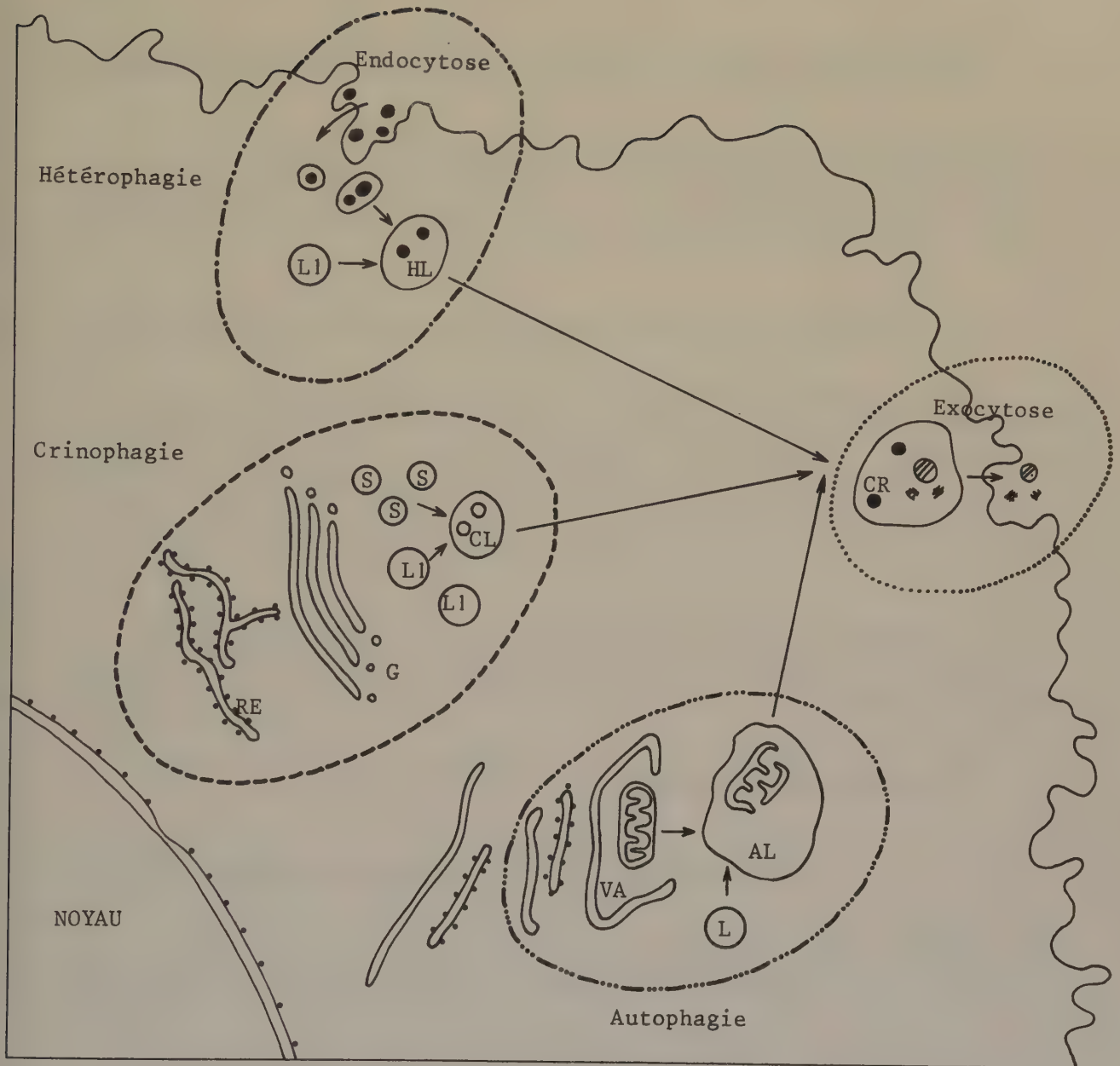
Les thésaurismoses congénitales illustrent de manière particulièrement spectaculaire les effets de la surcharge des lysosomes.

Chaque fois, la maladie tire son origine de la déficience grave de l'une des hydrolases acides lysosomiales. Toutes les substances, dont la digestion ultérieure exige l'intervention de l'enzyme déficitaire s'accumulent sur place au lieu d'être dégradées ; les lysosomes augmentent considérablement en taille et en nombre, ils finiront par occuper une grande proportion du volume cellulaire total. Il s'en suit,

habituellement, des troubles graves, en particulier par surcharge du système nerveux central et du système réticulo-endothélial, et l'issue est souvent précocement fatale.

A la suite de HERS, qui fut le premier à élucider la pathogénie d'un de ces thésaurismoses (49) en mettant en évidence le déficit enzymatique de la glycogénose de type II, un nombre toujours plus grand de ces affections a été reconnu. BURE (15) en faisait récemment la revue. Nous nous contenterons d'énumérer les principales d'entre elles pour souligner leur importance en pathologie:

- glycogénose de type II,
- maladie de Niemann-Pick,
- maladie de Gaucher,
- gangliosidose à Gm1 ou maladie de Landing,
- gangliosidose à Gm2 ou maladie de Tay-Sachs,
- mucopolysaccharidoses . type I (maladie de Hurler)
 - . type II (maladie de Hunter)
 - . type III (maladie de San Filippo)
 - . type IV (maladie de Moréquio)
- mucolipidoses,
- leucodystrophie métachromatique,
- leucodystrophie globoïde de Krabbe,
- maladie de Fabry,
- glycoprotéinoses.



L1 = lysosome primaire ; HL = hétérolysosome ; RE = réticulum endoplasmique ; G = appareil de Golgi ; S = grain de sécrétion ; CL = crinolysosome ; VA = vacuole autophagique ; AL = autolysosome ; CR = corps résiduel.

Tableau III - Les trois activités des lysosomes (hétéro - crino et autolysosomes).

IV - PLACE DE LA GLYCOGENOSE DE TYPE II PARMi LES AUTRES GLYCOGENOSES

Ce paragraphe sera consacré à un exposé succinct des divers types de glycogénose connues à ce jour et plus particulièrement à celles d'expression musculaire. Nous adopterons ici le dénombrement classique exposé déjà par COMBET (1976) (20) à propos de la maladie de Mac Ardle.

A - GLYCOGENOSE DE TYPE I : Absence de la glucose-6-phosphatase

La maladie de Von Gierke est une glycogénose hépato-rénale ; elle apparaît généralement au cours de la première année. La scène clinique est dominée par la triade classique : hépatomégalie - hypoglycémie et acidose. L'évolution de la maladie peut être rapidement mortelle au cours des premières années de la vie par atteinte cérébrale, acidose sévère, déshydratation ou surinfection ; passé l'âge de quatre ans, le pronostic devient progressivement meilleur.

Histologiquement, la ponction biopsie hépatique confirme le diagnostic en montrant une surcharge glycogénique hépatocytaire souvent associée à une stéatose à grosses gouttelettes ; il n'y a pas de fibrose associée.

Cette maladie se transmet sur le mode autosomique récessif.

B - GLYCOGENOSE DE TYPE II : Déficit en maltase acide

Nous y insisterons un peu plus longuement puisque c'est dans son cadre que rentrent les observations qui nous occupent.

1°) Tableau clinique de la forme infantile typique

Les premiers signes de la maladie apparaissent au cours des premiers mois de la vie, parfois très précocement dès les premiers jours.

Le tableau clinique réalisé apparaît assez stéréotypé : l'hypotrophie pondérale est nette et constante, les signes cardiaques et respiratoires sont intriqués.

L'atteinte cardiaque est tout d'abord objectivée par une cardiomégalie toujours très importante ; l'électrocardiogramme montre des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche et à un degré moindre droite, mais deux éléments sont surtout évocateurs : le raccourcissement de l'espace PR et le haut voltage des complexes rapides. Ces éléments radiographiques et électrocardiographiques peuvent être présents chez un

nourrisson dont l'atteinte cardiaque n'apparaît pas cliniquement; en effet l'auscultation ne permet d'entendre un souffle systolique peu intense que dans la moitié des cas.

L'hépatomégalie, souvent retrouvée, est due tant à la surcharge glycogénique qu'à l'insuffisance cardiaque.

L'atteinte musculaire occupe, après l'atteinte cardiaque, le devant de la scène clinique.

L'atteinte des muscles squelettiques est représentée par une diminution de la force musculaire dont témoignent le retard ou la régression des acquisitions posturales.

Les réflexes ostéo-tendineux sont présents ou absents suivant le degré de l'atteinte musculaire.

Les masses musculaires sont le plus souvent hypotrophiques.

L'atteinte musculaire se manifeste encore par la macroglossie retrouvée dans la moitié des cas.

La faiblesse du cri est un signe fréquent et précoce.

L'évolution conduit rapidement à la mort, en général avant la fin de la première année, dans un tableau de détresse cardio-respiratoire. 10 % seulement des malades survivent après un an.

Lorsque les signes de l'atteinte musculaire dominent le tableau clinique, on parle alors de maladie de Gunther.

Cette maladie se transmet sur le mode autosomique récessif.

2°) Les formes dites tardives de la maladie

Elles sont beaucoup plus rares, mais il faut dire qu'elles n'ont été authentifiées que récemment par la mise en évidence du déficit en maltase acide. GUTMANN en a réuni dans sa thèse en 1970, quinze cas certains, et cinq probables (47).

a) Certains cas concernent le jeune enfant, l'adolescent et l'adulte jeune.

Le tableau clinique associe une hypotonie, une amyotrophie et un déficit moteur qui simulent une dystrophie musculaire progressive.

Une insuffisance cardiaque apparaît souvent au cours de l'évolution et la moitié des malades sont décédés avant l'âge de vingt ans.

b) Notre travail porte sur les cas d'apparition, le plus souvent, encore plus tardive et à manifestations purement musculaires. Ces formes sont d'évolution beaucoup plus lente.

C - GLYCOGENOSE DE TYPE III : Déficit en amylo 1-6 glucosidase

La maladie de Forbes a une symptomatologie clinique semblable à celle de la maladie de Von Gierke, mais son pronostic est meilleur.

Exceptionnellement, elle pourra également se traduire par une myopathie progressive.

L'évolution est caractérisée par une amélioration progressive à partir de la puberté, pouvant aboutir à une guérison apparente. Selon DREYFUS (33), cette glycogénose est probablement la plus fréquente. Elle se transmet sur le mode autosomique récessif.

Histologiquement, elle se distingue de la glycogénose de type I par la discrétion de la stéatose et par la présence de travées fibreuses.

Son diagnostic, qui repose sur la mise en évidence du déficit enzymatique, peut être fait à partir des leucocytes (113).

D - GLYCOGENOSE DE TYPE IV : Déficit en enzyme branchant

La maladie d'Andersen, encore appelée amylopectinose (1) est une forme très rare.

Bien qu'étant généralisée, la scène clinique est dominée par une cirrhose hépatique d'apparition précoce et rapidement mortelle, en général avant l'âge de deux ans.

Histologiquement, outre la cirrhose hépatique, il faut noter la présence de dépôts basophiles ou amphophiles dans le foie, le coeur et les muscles (98). Dans l'encéphale, ces dépôts ne sont pas sans ressembler aux corps de Lafora (72).

La maladie se transmet sur le mode autosomique récessif.

F - GLYCOGENOSE DE TYPE V : Déficit en myophosphorylase

La maladie de Mac Ardle est une glycogénose purement musculaire dont les manifestations cliniques majeures sont très longtemps bien tolérées.

Cliniquement, il peut exister un fond de faiblesse permanente ; mais, le plus souvent, au repos ou à l'exercice modéré aucun symptôme n'est ressenti. Au-dessus d'un certain seuil surviennent des crampes d'intensité variable. Si l'effort est poursuivi, les crampes peuvent disparaître : c'est le phénomène connu sous le nom de second souffle ; mais dans certains cas les crampes s'aggravent, la raideur s'accroît et une myoglobulinurie peut survenir ; cette myoglobulinurie s'observe dans la moitié des cas.

L'évolution se fait ainsi par poussées, un état de faiblesse musculaire avec raideur pouvant s'installer après plusieurs décades.

Des complications peuvent survenir ; deux d'entre elles peuvent mettre en jeu la vie des malades : ce sont les troubles respiratoires apparaissant en cas d'atteinte des muscles intercostaux et diaphragmatiques, et les troubles rénaux pouvant aller jusqu'à l'anurie totale.

L'atteinte cardiaque reste, le plus souvent, limitée, mais l'électrocardiogramme peut être perturbé.

L'aspect histologique du muscle est celui d'une myopathie vacuolaire. Les colorations au PAS montrent une accumulation de glycogène surtout en position sous sarcolemmique. La microscopie électronique retrouve des dépôts de glycogène libre dans les espaces sous sarcolemmiques et entre les myofibrilles. Le diagnostic de la maladie peut être histochimique par mise en évidence de l'absence d'activité phosphorylasique musculaire, sur des coupes en congélation, en utilisant la réaction de Takeuchi.

Cette maladie se transmet sur le mode autosomique récessif.

F - GLYCOGENOSE DE TYPE VI : Déficit en phosphorylase hépatique

La maladie de Hers (51) est restée pendant longtemps la plus fréquente des glycogénoses.

Cliniquement, elle est très proche de la glycogénose de type I ; elle débute dans l'enfance et associe un retard de croissance, une hépatomégalie et une hypoglycémie à jeun. Il n'y a pas de signes cliniques d'atteinte musculaire.

Histologiquement, l'aspect réalisé est celui d'une glycogénose hépatique comme dans la maladie de Forbes.

Le mode de transmission de cette maladie n'est pas connu.

C'est à l'intérieur de ce groupe qu'ont été individualisés par HUG et Coll. (55, 57) des types VIII, IX et X. Les types VIII et IX sont dûs à un déficit en phosphorylase b kinase hépatique et leucocytaire. Ces deux types diffèrent l'un de l'autre par la qualité de la réponse de l'activité de la phosphorylase hépatique à l'injection de glucagon et d'adrénaline. Le type X est caractérisé par le fait que les phosphorylases hépatique et musculaire sont exclusivement sous forme inactive.

G - GLYCOGENOSE DE TYPE VII : Déficit en phosphofructokinase

Cette forme, décrite par TARUI et Coll. en 1965 (104) puis par LAYSER et Coll. en 1967 (67) est purement musculaire comme la maladie de Mac Ardle.

Cliniquement et histologiquement l'aspect réalisé est celui d'une maladie de Mac Ardle et seule la biopsie musculaire suivie d'une analyse biochimique permet son diagnostic. Cette maladie se transmettrait sur le mode autosomique récessif.

Nous terminons ce paragraphe en rappelant que d'autres observations de glycogénose ont été décrites (106, 90, 99) sans que la preuve de leur déficit enzymatique ait été faite.

— CHAPITRE II —

I - EXPOSE DE NOS DEUX OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nous leur avons attribué les numéros I et II, les observations de la littérature étant numérotées de III à XIV.

OBSERVATION I (Pr DEVIC, n° 7 401 153)

(Publiée par CARRIER et Coll. dans Pathologia Europea 1975) (18)

Anamnèse

Monsieur TER..., âgé de 58 ans, présente des difficultés musculaires pelviennes depuis plus de vingt ans.

A 35 ans il courait et montait les escaliers avec difficulté.

A 49 ans une faiblesse scapulaire apparaît, elle ne lui permettra bientôt plus de lever les bras, tandis qu'une tendance ancienne au décollement des omoplates s'accroît.

Le malade conservera toujours une force satisfaisante des mains, des avant-bras et des jambes.

A la suite d'une de ses chutes, devenues fréquentes, il ne pourra plus se relever.

Examen clinique

L'examen des différents territoires musculaires révèle une faiblesse importante des muscles quadriceps, fessiers, adducteurs et abducteurs des cuisses, iliopsoas et grand dentelé ; les plus atrophiées sont les quadriceps et les adducteurs.

Les muscles distaux des membres inférieurs et ceux de la loge antéro-externe ont un aspect normal.

Aux membres supérieurs, les grands pectoraux sont atrophiés et, à un degré moindre, les deltoïdes, biceps et triceps.

L'atteinte faciale et sterno-cléido-mastoïdienne est discrète.

Les muscles intercostaux et abdominaux sont normaux et il n'existe aucun trouble respiratoire.

Tous les réflexes ostéo-tendineux sont abolis alors que les idiomusculaires sont obtenus ; on n'observe pas de fasciculation.

L'examen cardio-vasculaire est normal tant sur le plan clinique que du point de vue électrique et radiologique.

Le foie n'est pas hypertrophique, la langue est de volume normal.

L'électromyogramme (Dr B. BADY n° 16 809) est évocateur d'une participation à la fois neurogène et myogène, avec quelques fibrillations au repos (muscle quadriceps). Aucune salve myotonique n'est notée.

Sur le plan biologique, les tests d'exploration de la fonction thyroïdienne et le caryotype sont normaux.

Les taux des enzymes sériques sont les suivants :

- SGOT = 7 mu/ml (normale < 12)
- SGPT = 10 mu/ml (N < 12)
- LDH = 329 mu/ml (N < 195)
- CPK = 26 mu/ml (N < 50)

La protéinorachie est à la limite supérieure de la normale (0,48 g/l) avec 8,5 % d'immunoglobuline G.

Les diagnostics évoqués à ce stade sont ceux d'une myopathie des ceintures ou d'une amyotrophie neurogène pseudo-myopathique de Kugelberg-Welander.

Ce malade a un frère, plus âgé que lui, qui présente une séméiologie en tous points comparable. Lors d'une hospitalisation, il y a une quinzaine d'années, un diagnostic de "myopathie atypique" fut porté ; il refuse actuellement une biopsie musculaire.

Une soeur de notre malade serait, en outre, en bonne santé.

Examen histologique et biochimique du muscle, de la peau et des leucocytes

1°) Matériel et méthode

Biopsies chirurgicales, sous anesthésie générale, des muscles deltoïde et jambier antérieur ; ces muscles sont préférés au quadriceps jugé trop atrophique. Une biopsie de peau est également pratiquée.

a) Pour la microscopie photonique

Une partie du matériel obtenu est fixée dans le liquide de Bouin et dans l'alcool à 80°C pour inclusion en paraffine et coloration par hémalum phloxine-safran, trichrome de Masson, PAS et carmin de Best.

Des coupes au microtome à congélation sont colorées au PAS.

b) Pour l'histoenzymologie

D'autres échantillons sont fixés dans l'azote liquide et utilisés pour les réactions suivantes : ATPase à pH = 9,4 selon la technique de PADYKULA et HERMAN, succino-déshydrogénase, phosphorylase et phosphatase à pH 5.

c) Pour la microscopie électronique, fixation extemporanée dans la glutaraldéhyde tamponnée au cacodylate de soude (0,3 M). Post fixation osmique, inclusion dans l'épon, coloration des coupes semi-fines par la paraphénylène diamine, contraste à l'acétate d'uranyle et au citrate de plomb.

d) Pour l'étude biochimique et bioenzymologique

- Un fragment de muscle jambier est conservé à -80°C , puis décongelé et homogénéisé au mortier à $+4^{\circ}\text{C}$. La détermination de l'activité alpha glucosidase est effectuée selon la méthode de HERS (49) par hydrolyse du maltose et par la formation de 4-méthylumbellifère à partir de 4 méthyl umbelliferyl α -D-glucopyrannoside selon la méthode décrite par SALAFSKY (88).

- Les leucocytes sont isolés à partir de sang veineux hépariné à l'aide de polyvinylpyrrolidone ; les cellules isolées sont mises en suspension dans une solution de fluorure de sodium (0,05 M) et lysées par sonification.

- Des fibroblastes cutanés sont mis en culture et entretenus jusqu'au stade de la quatrième subculture ; ils sont récoltés par trypsinisation, lavés et homogénéisés comme les leucocytes.

Cette étude biochimique a été réalisée dans le laboratoire d'enzymologie de l'Hôpital Debrousse (Pr COTTE).

2°) Résultats

a) L'aspect en microscopie photonique (biopsie n° L 13 247) est celui d'une "myopathie vacuolaire".

Un certain nombre de fibres musculaires renferment de grosses vacuoles irrégulières, de taille variable, qui ont un contenu finement grenu. Ces vacuoles sont la plupart du temps de localisation sous sarcolemnique (fig. 1). De nombreuses fibres ont un aspect "criblé" par de multiples petites vacuoles intermyofibrillaires ; cet aspect est particulièrement net sur les coupes semi-fines transversales où il n'est pas toujours possible de faire la part des phénomènes de thésaurisation et d'autophagie (fig. 4).

Les vacuoles sous sarcolemniques sont beaucoup plus nombreuses

dans le deltoïde que dans le jambier ; à l'inverse des fibres criblées aussi nombreuses dans les deux muscles.

La nature glycogénique du contenu vacuolaire est appuyée par les colorations au PAS et au Carmin de Best (fig. 3). Ces réactions paraissent d'autant plus positives que les vacuoles sont plus petites ; de ce fait, elles sont plus fortes dans le muscle jambier.

Il faut signaler que certaines vacuoles contiennent outre du glycogène, des dépôts basophiles avec les colorations standards.

b) En histoenzymologie la réaction du contenu des vacuoles sous sarcolemmiques pour la phosphatase acide est très positive, dépassant généralement les limites de ces vacuoles.

L'ATPase à pH = 9,4, comme la succinodéshydrogénase révèlent une assez nette prédominance des fibres de type II dans le deltoïde, donnant occasionnellement des groupements par type d'aspect neurogène (fig. 2). Ces fibres apparaissent parfois atrophiques.

A l'opposé, la répartition des deux types est normale dans le jambier.

L'activité phosphorylasique est normale dans les deux muscles.

c) Aspects ultrastructuraux (biopsie n° 318)

De grandes vacuoles sous sarcolemmiques ont été étudiées dans les deux muscles : leur contenu diffère sensiblement de l'un à l'autre (fig. 6 et 7). Dans le deltoïde, il s'agit d'une accumulation de glycogène réparti de façon homogène. Dans le jambier, le contenu est plus hétérogène, vaguement grenu et moins régulièrement réparti ; nous avons réalisé des préparations de glycogène digéré in vitro par la ptyaline qui, contrastées négativement, présentent une ultrastructure superposable. Ces constatations nous amènent à penser que le glycogène est au moins partiellement digéré dans le jambier et non dans le deltoïde.

Dans ces grandes vacuoles, et quel que soit leur contenu, on observe fréquemment des formations arrondies de taille variable, régulièrement limitées par une membrane unité qui contiennent des particules de glycogène de même structure que celles observées à l'état dispersé : il s'agit de lysosomes thésaurisateurs (fig. 8). On les retrouve isolés ou en longues files entre les myofibrilles (fig. 5).

Des fragments curvilignes de membrane, des contours polycycliques sont également observés ; ils traduisent probablement des ruptures des lysosomes (fig. 9).

D'autres formations vacuolaires contiennent un matériel hétérogène et sont interprétées comme des autolysosomes (fig. 10) : elles sont beaucoup plus nombreuses dans le jambier que dans le deltoïde. Néanmoins de véritables vacuoles d'autophagie sont rares et aucune figure d'exocytose n'a été rencontrée.

Des modifications dégénératives myofibrillaires sont rencontrées, toujours au voisinage d'autolysosomes. Outre ces altérations dégénératives peu fréquentes à type de désorganisation myofibrillaire et de "bavure" des stries Z, généralement limitées à quelques sarcomères, d'occasionnelles modifications d'aspect plus nettement dystrophique ont été vues : fibres annulaires et corps filamenteux.

d) Aspects enzymologiques

Les résultats de l'analyse enzymatique de notre observation sont rassemblés dans le Tableau IV. Les valeurs obtenues confirment le diagnostic en révélant un effondrement de l'activité alpha glucosidasique à pH acide dans le muscle et les fibroblastes. L'activité est normale dans les leucocytes à pH acide. Elle est partout normale à pH neutre.

Taux de glycogène musculaire = 0,80 g% (Témoins = 0,95 %)	Muscle	Fibroblastes	Leucocytes
Activité maltasique avec le maltose comme substrat	0,003 unités ⁺	3,2 u	5 unités
- à pH = 4	N > 0,03 u	témoins=18,3u	témoins=6,5u
- à pH = 6,5	0,02 u N > 0,01 u	9 u témoins= 10u	8,16 u témoins=6,9u
Activité avec le 4-méthyl-umbelliferyl α -D-glucopyrranoside	0,64 u x	0,055 u	
- à pH = 4	témoins=7,8u	témoins=0,53u	
- à pH = 6,5	2,36 u témoins=9,5u	0,91 témoins=0,83	

Tableau IV - Activité de l' α 1-4 glucosidase

+ Une unité est la quantité d'enzyme qui hydrolyse une micromole de maltose par minute et par mg de protéine au pH considéré.

x Une unité est la quantité d'enzyme qui hydrolyse une nanomole de substrat par minute et par mg de protéine au pH considéré.

Le Tableau V représente l'étude des variations de l'activité enzymatique en fonction du pH. Elle montre, chez notre malade, la disparition du maximum d'activité à pH acide normalement retrouvé chez les témoins.

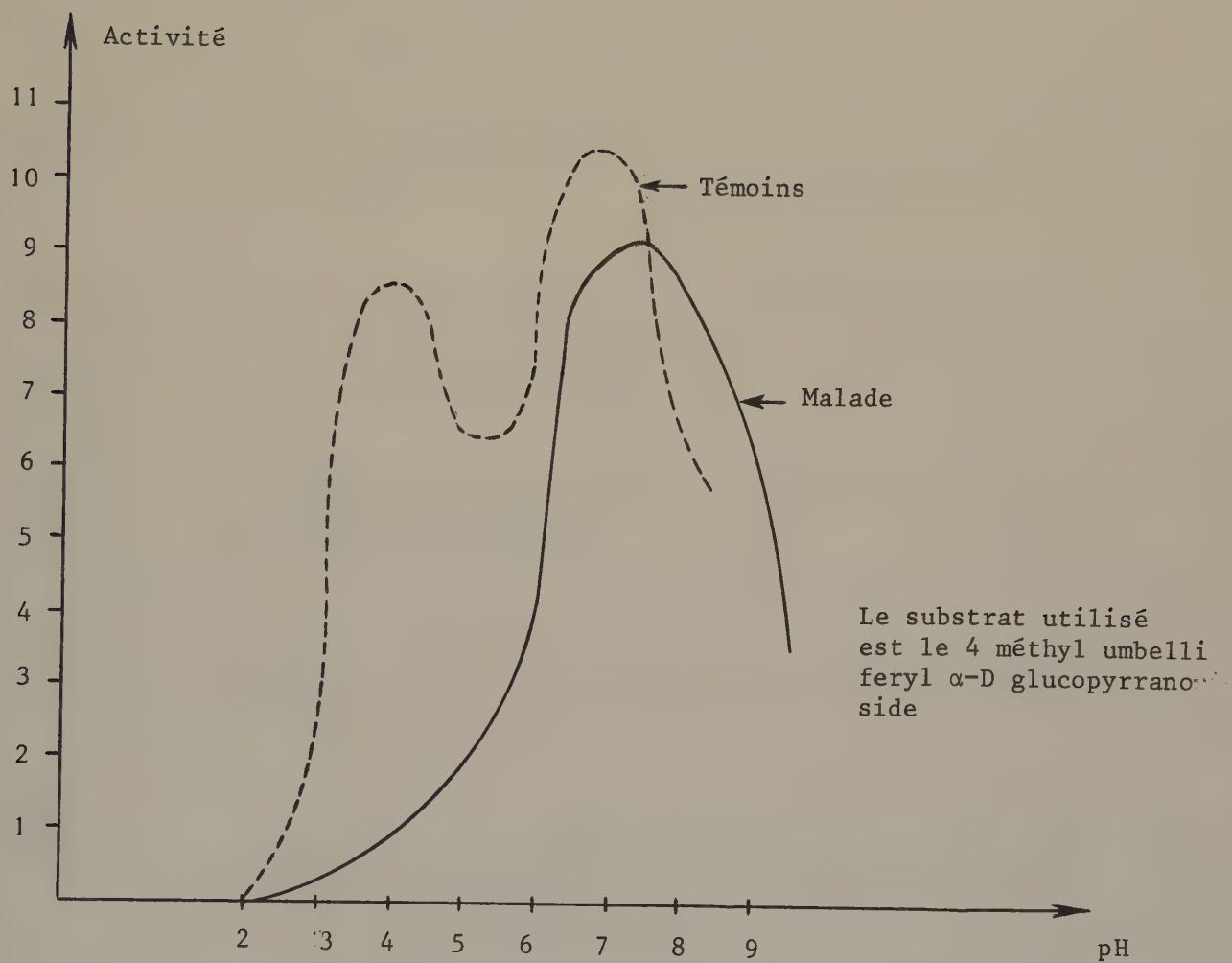
Tableau V

Planche I - Observation I

- Fig. 1 : Vacuoles sous sarcolemmiques de grande taille à contenu grenu ou optiquement vide.
Muscle deltoïde n° L 13 247, paraffine, HPS, gr x 250.
- Fig. 2 : Tendence au groupement par type des fibres musculaires (type grouping) avec prédominance des fibres de type II.
Muscle deltoïde n° L 13 247, cryostat, ATPase myofibrillaire à pH = 9,4 , gr x 69.
- Fig. 3 : Les vacuoles vues en incidence transversale contiennent un matériel PAS positif.
Muscle jambière n° L 13 247, paraffine, PAS, gr x 250.
- Fig. 4 : Différents degrés de vacuolisation des fibres musculaires.
Muscle jumeau n° L 13 247, semi-fine, paraphénylène diamine, gr x 300.
- Fig. 5 : Dans une fibre musculaire, optiquement sans vacuolisation, des lysosomes sont présents ; leur taille est importante et ils contiennent des grains de glycogène uniformément disposés : lésions "à minima".
On note que les mitochondries et l'appareil de Golgi ont un aspect normal.
Muscle deltoïde, électronique n° 318, gr x 13 690.

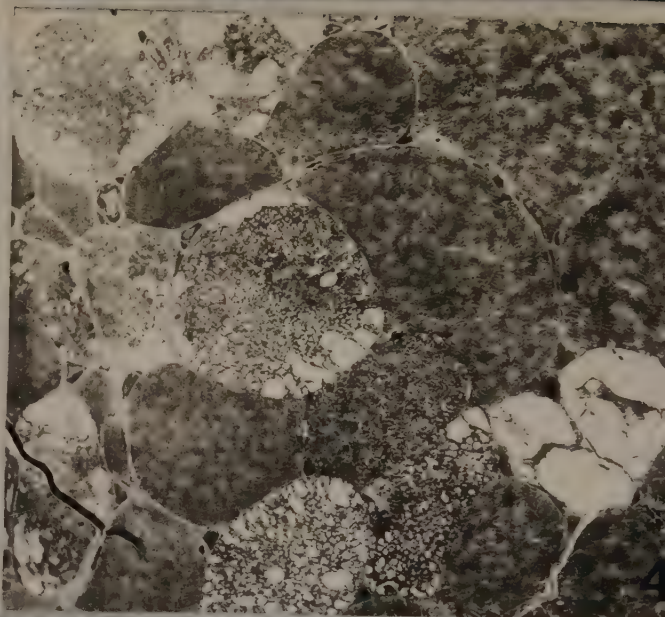
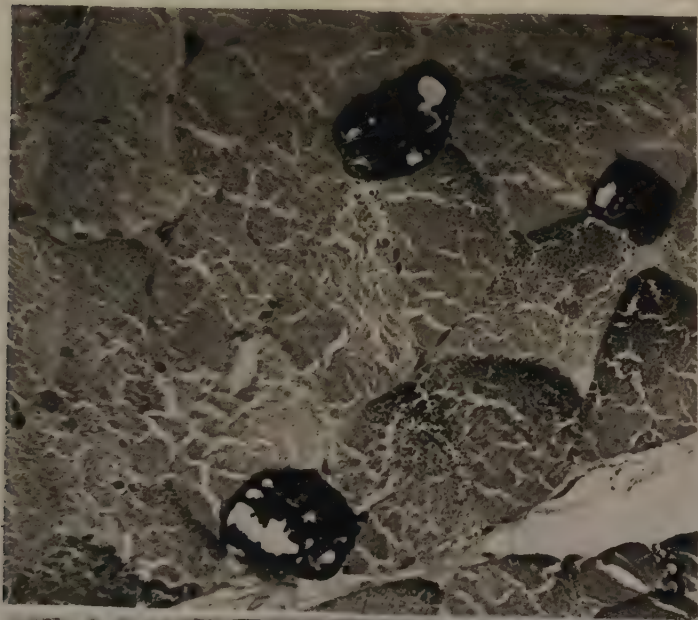
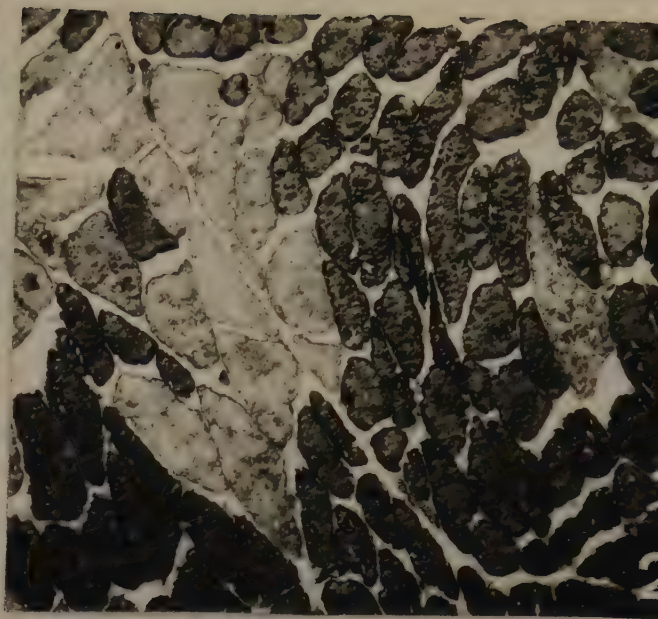
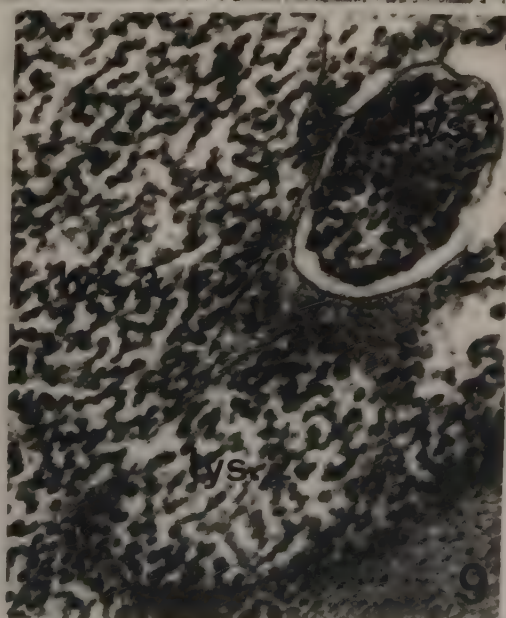
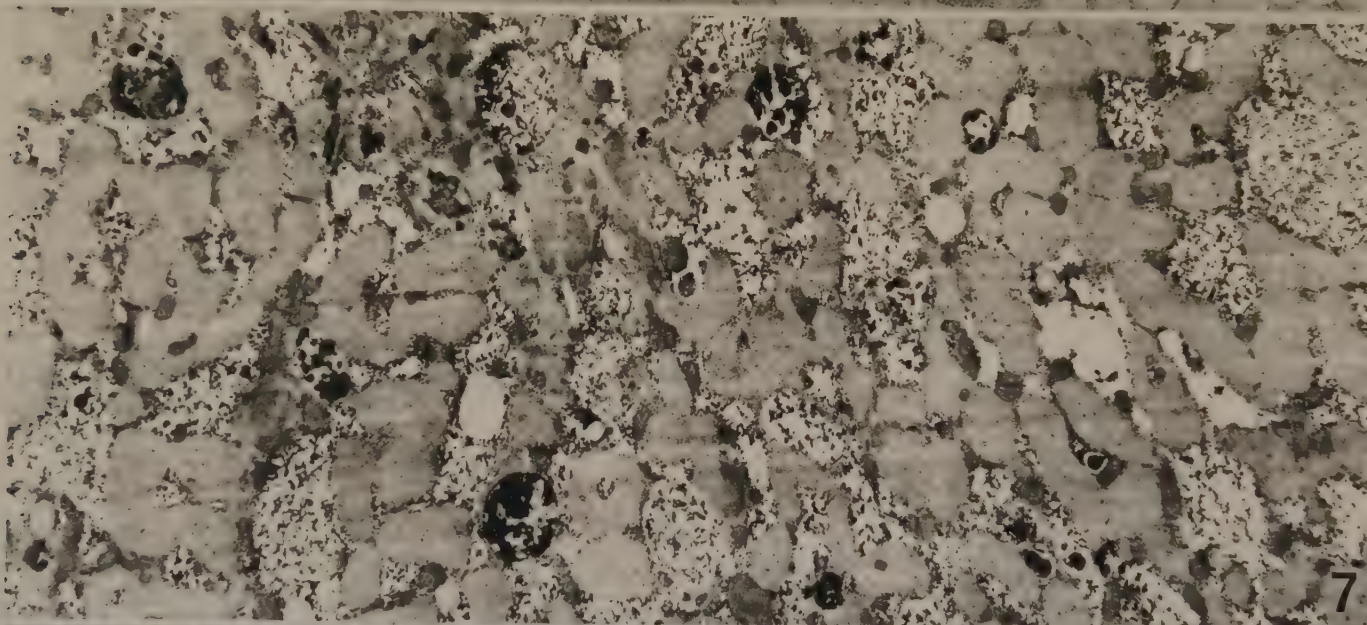
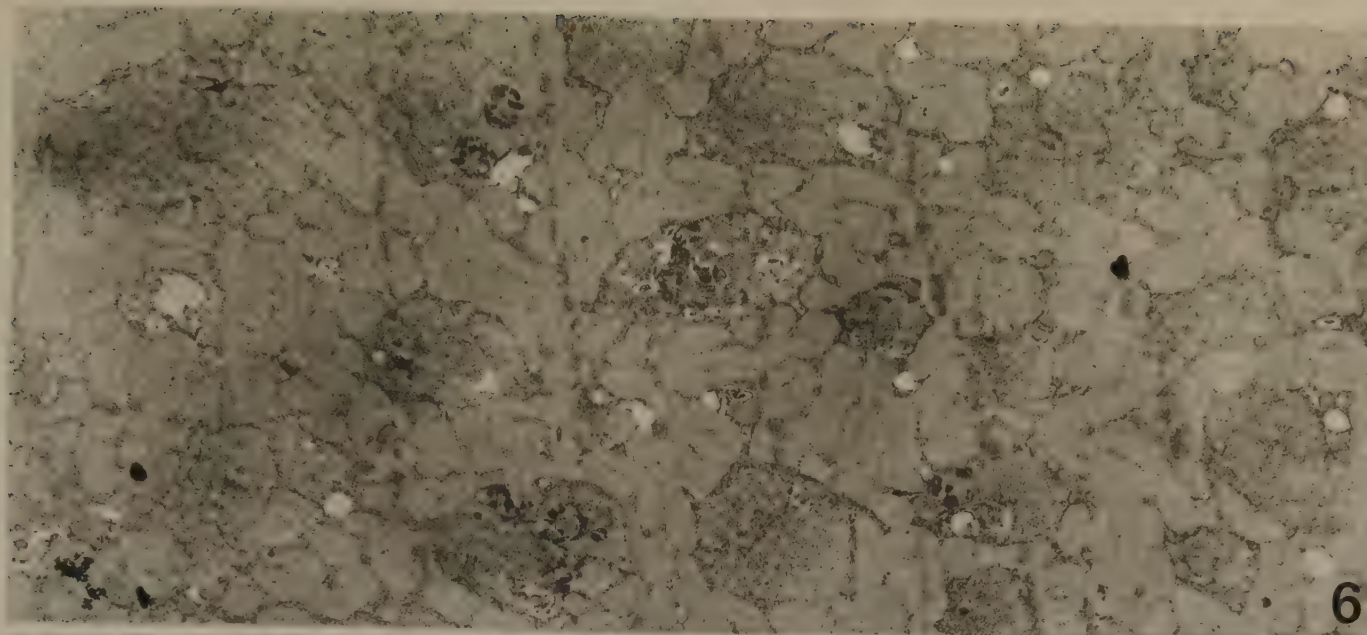


Planche II - Observation I

- Fig. 6 : Accumulation de glycogène intermyofibrillaire responsable de l'état criblé observé en microscopie optique sur coupes transversales.
Noter la répartition homogène des grains ; quelques profils membranaires sont visibles.
Muscle deltoïde, électronique n° 318, gr x 9600.
- Fig. 7 : Aspect criblé différent de la figure précédente : nombre important de vacuoles autophagiques (autolysosomes), répartition irrégulière des grains de glycogène qui présentent une structure dégradée.
Muscle jambier, électronique n° 318, gr x 7500.
- Fig. 8 : Vacuole limitée par une membrane unité, emplie de glycogène uniformément réparti : lysosome thésaurisateur par déficit en maltase acide (vacuole de type II) sans activité lytique.
Muscle deltoïde, électronique n° 318, gr x 75 300.
- Fig. 9 : Trois étapes du mécanisme de libération du glycogène : un lysosome entier (Lys : 1), un autre (Lys : 2) confluent dans une vacuole plus grande (Lys : 3) dont la membrane paraît rompue.
Muscle deltoïde, électronique n° 318, gr x 75 300.
- Fig. 10 : Vacuole limitée par une membrane unité à contenu hétérogène : autolysosome (vacuole de type III) dont l'action thésaurisatrice résiduelle est peu marquée.
Muscle jambier, électronique n° 318, gr x 30 700.



OBSERVATION II (Pr GIRARD, n° 7 404 832)

Anamnèse

Monsieur ESC..., âgé de 52 ans, est fils unique et célibataire.

Aucun antécédent "myopathique" n'est retrouvé dans sa famille.

C'est vers l'âge de 35 ans qu'il a commencé à se plaindre d'un déficit musculaire des ceintures pelviennes et scapulaires avec gêne pour lever les bras, monter ou descendre les escaliers.

Dès l'âge de 40 ans, il marchait déjà comme un myopathe, abdomen en avant, tête rejetée en arrière, en se dandinant.

A partir de 42 ans des chutes fréquentes lui interdisent d'exercer sa profession d'agriculteur.

A 47 ans il utilise des cannes et depuis lors son état ne cesse de s'aggraver progressivement, avec nécessité pour lui d'avoir une tierce personne depuis 1971.

Une biopsie musculaire, pratiquée à 37 ans, aurait fait évoquer le diagnostic de polymyosite.

Examen clinique

Il montre une atrophie importante de la ceinture pelvienne, notamment quadricipitale avec hyperlordose lombaire, et surtout de la ceinture scapulaire avec décollement des omoplates.

La force musculaire est excellente aux extrémités des membres. Il n'y a pas de rétraction tendineuse, pas de fasciculation.

Tous les réflexes tendineux sont abolis, les réflexes idio-musculaires sont en partie conservés.

Il n'y a aucun trouble sensitif objectif.

Il n'y a pas d'atteinte de la face ou de la nuque ; la respiration, la déglutition et la phonation sont normales.

Le foie n'est pas hypertrophié et l'examen cardio-vasculaire est normal.

L'électromyogramme (Dr B. BADY, n° 20 249) montre des signes à la fois en faveur d'une atrophie de type neurogène périphérique et des aspects qui évoquent plutôt une atteinte de type myogène (deltoïdes).

L'ensemble de ces constatations peut correspondre à une amyotrophie pseudo-myopathique de Kugelberg-Welander.

Le taux des enzymes sériques est normal (SGOT = 11 mu/ml ; SGPT = 7 mu/ml ; LDH = 199 mu/ml et CPK = 21 mu/ml).

Aspects anatomo-pathologiques et biochimiques

Les techniques utilisées sont les mêmes que celles de l'observation I, nous ne les rappelons pas.

a) Aspect histologique (biopsie n° L 13 823)

L'examen, en microscopie photonique, du muscle deltoïde montre que le parenchyme musculaire est le siège d'une myopathie "vacuolaire" caractéristique. Les vacuoles de siège sous sarcolemmique sont assez nombreuses et souvent volumineuses (fig. 11), inégalement réparties dans les différents faisceaux examinés.

Elles contiennent un matériel finement granuleux qui se révèle très fortement PAS positif (fig. 12).

Au niveau du muscle jambier les lésions sont identiques mais plus discrètes. Sur les coupes transversales un certain nombre de fibres ont un aspect "criblé" (fig. 13).

Comme dans notre observation I on note la présence de dépôts d'un matériel apparaissant basophile sur les coupes colorées à l'hémalun phloxine safran.

Les coupes semi-fines colorées à la paraphénylène diamine confirment l'aspect vacuolaire et criblé des fibres musculaires. Le contenu vacuolaire a un aspect micro-vésiculaire et polycyclique (fig. 14).

b) Aspects histoenzymologiques

La réaction du contenu des vacuoles pour la phosphatase acide est là encore très positive.

L'ATPase à pH = 9,4 et la succinodéshydrogénase révèlent une répartition normale des deux types de fibres tant dans le deltoïde que dans le jambier.

La phosphorylase est normale.

c) Aspects ultrastructuraux (biopsie n° 377)

L'étude ultra-structurale de cette observation nous a fait retrouver les différents aspects de la surcharge en glycogène déjà

décrits dans notre première observation que nous avons prise comme type de description.

Nous avons pu observer du glycogène à l'état dispersé au sein de vacuoles non limitées par une membrane, du glycogène intra-lysosomal et des autolysosomes. Comme dans notre première observation, nous avons retrouvé des formes de transition entre ces différents aspects et des fragments épars de membrane traduisant des ruptures des lysosomes.

L'intensité des lésions est supérieure à celles observées dans l'observation I et les modifications dégénératives myofibrillaires plus fréquentes.

d) Aspects biochimiques

Le tableau VI rassemble les résultats de l'analyse enzymologique de notre observation qui confirment le diagnostic en révélant une chute de l'activité enzymatique à pH acide dans le muscle alors qu'elle est normale dans les leucocytes.

Pour des valeurs de pH neutre, cette activité est normale dans les deux cas.

Une étude sur les fibroblastes après culture est en cours.

Taux de glycogène musculaire = 0,50 % (N 1,50)	Muscle jambier	Leucocytes
Activité avec le maltose comme substrat - à pH = 4 - à pH = 6,5	0,003 u	4,6 u
	N > 0,05	témoins=6,5u
	0,02 u	6 u
	N > 0,01u	témoins=6,9u
Activité sur le 4 méthyl umbelliféryl α -D glucopyrranoside - à pH = 4 - à pH = 6,5	0,25 u	
	N > 6,9 u	
	29 u	
	N > 25 u	

Tableau VI -

L'étude de la courbe représentant les variations de l'activité enzymatique en fonction du pH permet de retrouver la disparition du "pic" d'activité pour des valeurs de pH acide (Tableau VII).

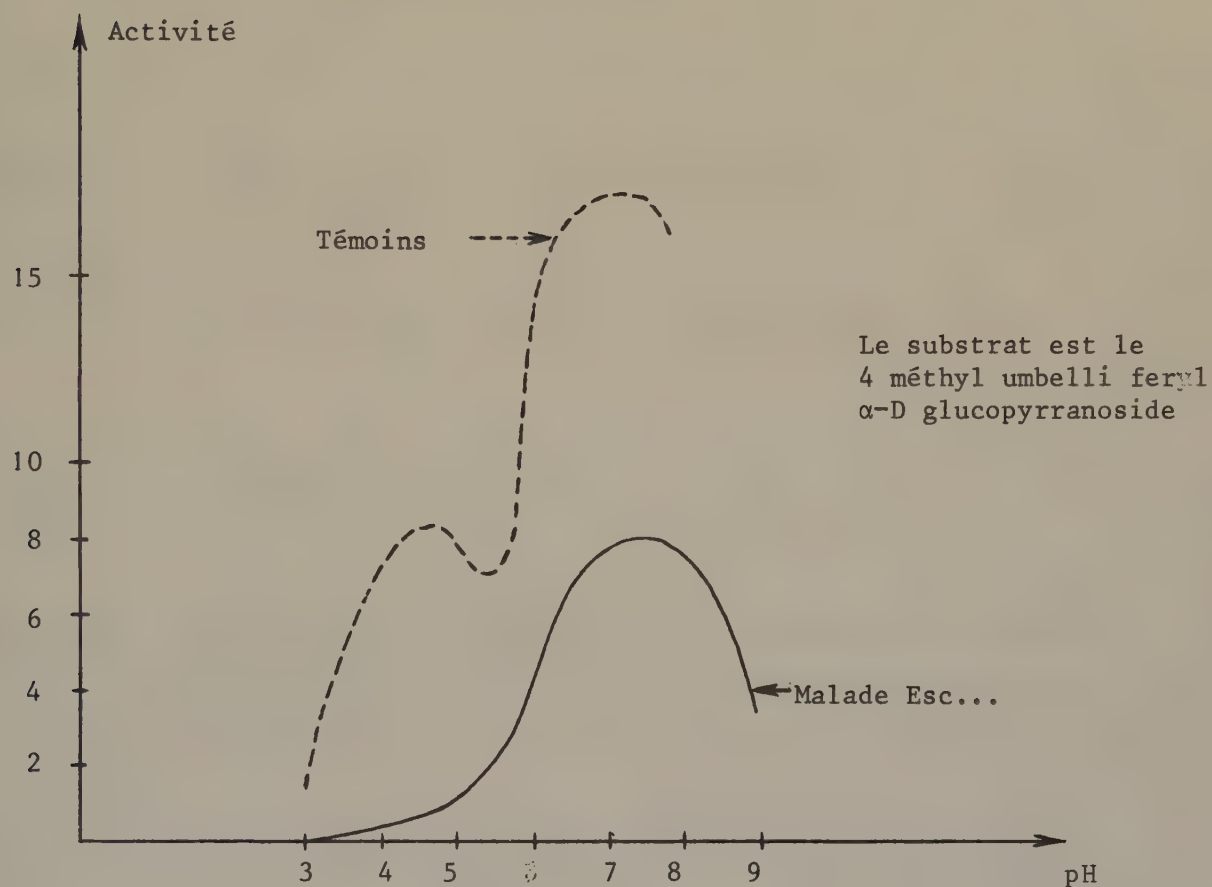
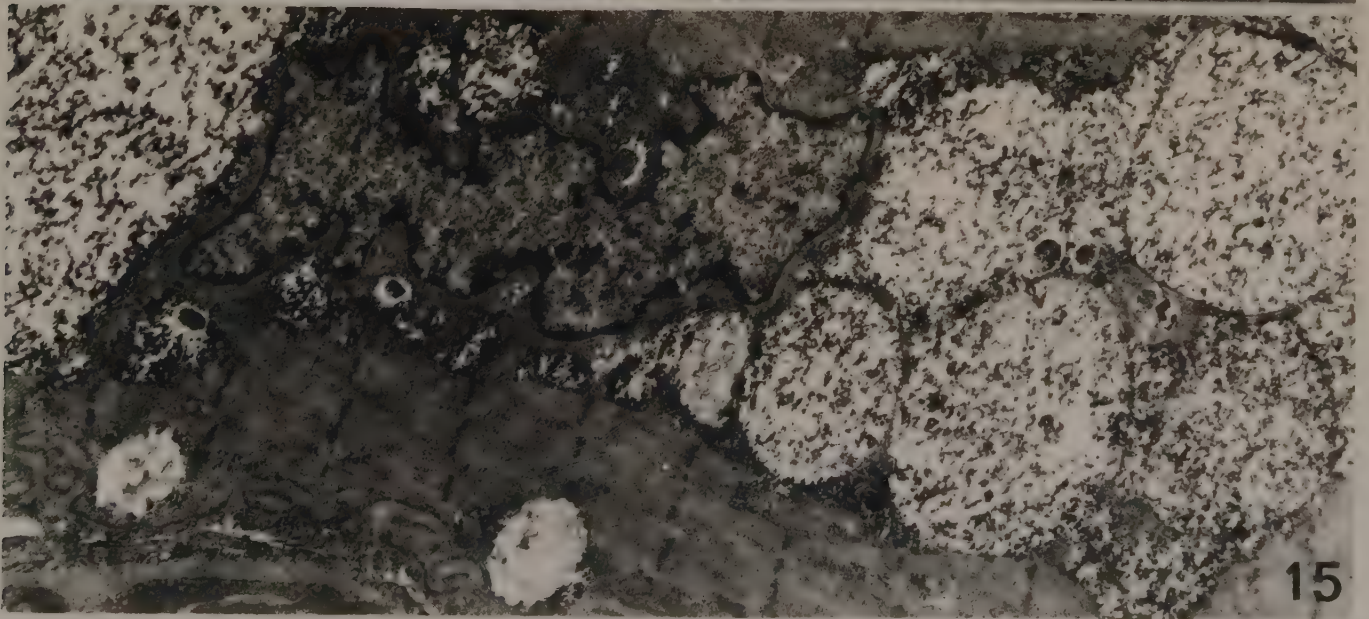
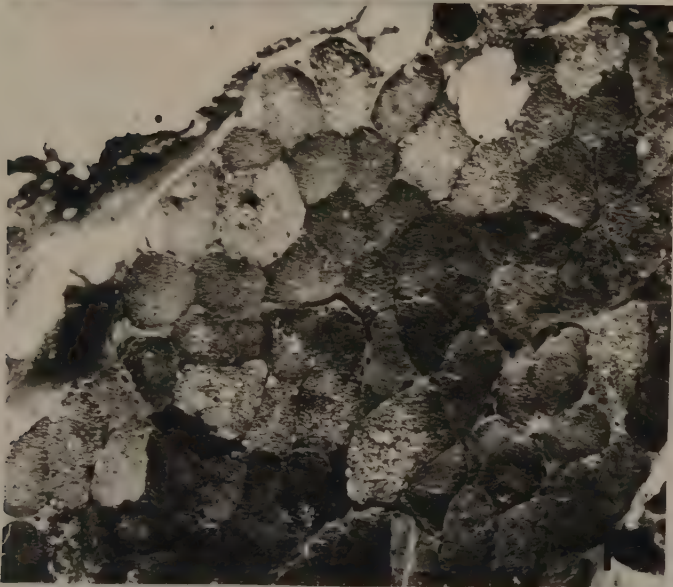
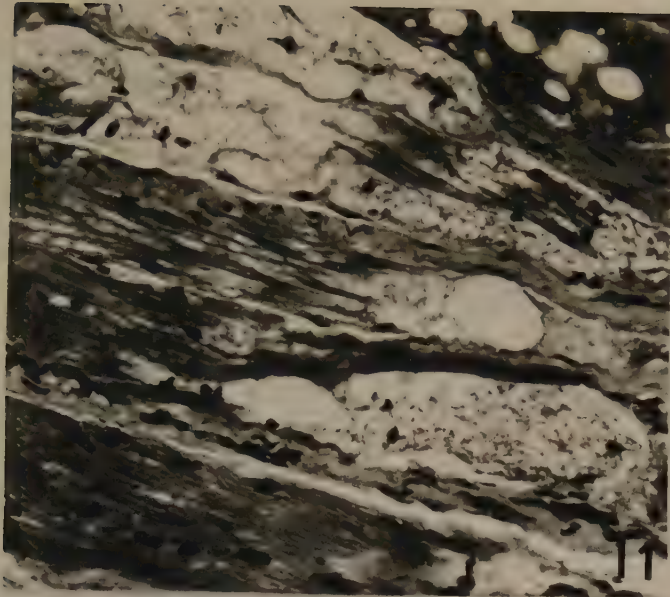


Tableau VII

Planche III - Observation II

- Fig. 11 : Aspect prononcé de myopathie vacuolaire.
Muscle deltoïde n° L 13 823, paraffine, HPS, gr x 250.
- Fig. 12 : Le contenu des vacuoles est fortement PAS positif.
Muscle deltoïde n° L 13 823, paraffine, PAS, gr x 65.
- Fig. 13 : Aspect criblé évocateur dans un grand nombre de fibres sur les coupes transversales.
Muscle jambier n° L 13 823, paraffine, HPS, gr x 95.
- Fig. 14 : Coupe semi-fine longitudinale : une fibre vacuolisée et plusieurs fibres d'aspect criblé.
Noter l'aspect microvésiculaire et polycyclique du contenu vacuolaire.
Muscle deltoïde, L 13 823, paraphénylène diamine, gr x 325.
- Fig. 15 : Les contours polycycliques, notés sur la figure précédente, correspondent à autant de lysosomes thésaurisateurs de glycogène.
Muscle deltoïde, électronique n° 377, gr x 12 000.



II - EXPOSE DES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

Nous avons colligé dans la littérature 12 observations numérotées de III à XIV ; sept d'entre elles ont été rapportées par ENGEL et Coll.

Nous avons jugé possible d'exposer trois observations individualisées par leurs auteurs sur des données ultrastructurales ; mais étant donné l'absence d'un des critères essentiels du diagnostic, qui est la preuve biochimique du déficit enzymatique, ces observations doivent être isolées des autres.

A - OBSERVATIONS III à IX - ENGEL et Coll. 1968 à 1973 (35, 36, 37, 38, 39)

Nous les exposerons comme leurs auteurs, c'est-à-dire qu'après avoir détaillé individuellement leurs aspects cliniques, nous relaterons synthétiquement leurs aspects anatomo-pathologiques et biochimiques.

1°) Les observations cliniques

Observation III

- Histoire de la maladie

Il s'agit d'un homme examiné à l'âge de 46 ans pour un tableau clinique de faiblesse musculaire, progressive, dont le père aurait éprouvé des difficultés à monter les escaliers à la fin de sa vie.

Les premiers symptômes étaient apparus dix ans auparavant par une difficulté croissante pour se redresser de la position assise, puis par une gêne à monter les escaliers.

A 42 ans, on découvre une amyotrophie proximale surtout marquée au niveau des quadriceps.

- A l'examen clinique la démarche est dandinante avec hyperlordose lombaire.

L'atteinte musculaire, d'intensité moyenne, prédomine au niveau des muscles de la ceinture pelvienne et des sterno-cléido-mastoïdiens. Cette atteinte est plus discrète au niveau de la ceinture scapulaire.

Quinze mois plus tard, le déficit se sera étendu aux muscles fessiers.

Au point de vue viscéral, il n'y a pas d'hépatomégalie ni d'atteinte cardiaque. On note une hypertension artérielle et la présence de lipomes sous-cutanés multiples.

- L'électromyogramme est de type myogène et les vitesses de conduction nerveuse sont normales.

Les enzymes sériques sont élevés, les électrolytes sanguins normaux.

Les tests d'exploration de la fonction thyroïdienne sont normaux ainsi que le métabolisme des hydrates de carbone.

- Les taux de glycogène musculaire et hépatique sont respectivement de 2,7 % et 6,8 % (les taux normaux sont respectivement de 1 % et de quelques grammes pour cent).

Observation IV

- Histoire de la maladie

Cette femme, âgée de 44 ans lors du premier examen, avait commencé à éprouver, sept ans plus tôt, une gêne à la marche rapide.

En cinq ans, l'évolution des troubles lui occasionnera des difficultés croissantes pour se relever à partir du décubitus.

Les chutes deviennent fréquentes et le diagnostic évoqué est celui de dystrophie musculaire des ceintures.

L'enquête familiale ne trouve pas d'antécédents tant chez les ascendants que les collatéraux.

- Examen clinique

Le poids est de 69 kg pour une taille de 1,70 m ; les épaules sont un peu élargies alors que les biceps sont discrètement atrophiques.

L'atteinte musculaire prédomine au niveau des muscles de la ceinture pelvienne ; elle est moindre au niveau des membres inférieurs et discrète pour ceux de la face et les sterno-cléido-mastoïdiens.

Le reste de l'examen clinique, notamment cardio-pulmonaire, est normal, les réflexes ostéo-tendineux présents.

- L'électromyogramme révèle des décharges myotoniques sans myotonie cliniquement décelable. La vitesse de conduction nerveuse est normale.

Les enzymes sériques sont élevées et les taux respectifs du glycogène musculaire et hépatique sont de 1,1 % et 5,8 %.

Les tests d'exploration du métabolisme des hydrates de carbone ne montrent qu'une perturbation du test de tolérance oral au glucose à la deuxième heure (149 mg/100 ml).

La glycolyse anaérobie et la voie de dégradation phosphorolytique du glycogène sont normales.

Observation V

Cette femme, célibataire, est âgée de 25 ans lors du premier examen.

Les premiers symptômes, apparus depuis un an, étaient représentés par des nausées et des céphalées nocturnes.

En six ans, s'installent une insuffisance musculaire progressive et des signes d'insuffisance respiratoire avec hypercapnie, désaturation artérielle en oxygène et acidose respiratoire. Une assistance respiratoire discontinue corrigea ces troubles mais, en dépit d'un traitement corticoïde, la dyspnée d'effort et l'atteinte musculaire ne furent pas modifiées.

- A l'examen, le poids est de 68 kg pour une taille de 1,65 m.

L'atteinte musculaire est sévère au niveau des muscles intercostaux et de ceux de la ceinture scapulaire ; elle est moindre pour ceux de la ceinture pelvienne et discrète pour les muscles proximaux des membres.

Le réflexe achilléen droit est aboli et les autres réflexes ostéo-tendineux sont affaiblis.

Le reste de l'examen clinique est normal.

- Une radioscopie thoracique montre une paralysie diaphragmatique à droite et une mobilité réduite à gauche. L'ombre cardiaque et les champs pulmonaires sont normaux.

- L'électromyogramme, ici encore compatible avec le diagnostic de myopathie, révèle la présence de salves pseudo-myotoniques. La vitesse de conduction nerveuse est normale.

Les enzymes sériques sont élevés et le taux de glycogène musculaire est de 3,5 %.

Observation VI

Il s'agit d'un homme âgé de 35 ans.

- Anamnèse

C'est à 25 ans qu'il constate l'apparition de troubles de la marche et l'incapacité progressive d'effectuer des efforts prolongés.

L'atteinte musculaire s'étend peu à peu et, à partir de l'âge de 31 ans, il éprouve des difficultés pour se redresser du décubitus.

Depuis un an, il monte les escaliers avec peine.

Un électromyogramme et une biopsie musculaire pratiqués alors qu'il avait 30 ans avaient fait évoquer le diagnostic de polymyosite, mais le traitement corticoïde, proposé alors, n'a apporté aucune amélioration clinique.

Aucun antécédent familial n'est retrouvé.

- Examen clinique

Le poids est de 73 kg pour une taille de 1,75 m. L'atteinte musculaire est sévère et prédominante au niveau de la ceinture pelvienne (ilio-psoas et quadriceps) ; elle est d'intensité moindre pour les muscles de la paroi abdominale et de la ceinture scapulaire.

Les réflexes rotuliens et bicipitaux sont affaiblis.

- Une radiographie thoracique montre une ascension de l'hémicoupe diaphragmatique droite.

La capacité vitale est de 2,9 litres, alors que la normale est estimée à 4,7 litres. Le volume expiratoire maximum minute est diminué de moitié.

Les enzymes sériques sont élevés et les tests d'exploration du métabolisme thyroïdien, normaux.

L'électrocardiogramme met en évidence un haut voltage des ondes R.

- L'électromyogramme compatible avec le diagnostic de myopathie, retrouve encore des décharges pseudo-myotoniques.

Les muscles squelettiques contiennent 5,2 % de glycogène dont la molécule est anormale et caractérisée par la présence de chaînes externes plus courtes.

L'exploration du métabolisme des hydrates de carbone est normale.

Observation VII

Cet homme, âgé de 45 ans, a vu s'installer en cinq ans un tableau clinique où le déficit musculaire est principalement localisé au niveau de la ceinture pelvienne.

Le taux de glycogène, mesuré au niveau des muscles long adducteur et grand pectoral, est respectivement de 0,9 % et 1,8 %.

Observation VIII

C'est celle d'une jeune femme, âgée de 30 ans, qui a vu s'installer en deux ans un déficit musculaire, d'intensité modérée, au niveau des muscles de la ceinture pelvienne. Les muscles de la ceinture scapulaire sont également atteints, mais à un degré moindre.

Le taux du glycogène musculaire est de 5,8 %.

Observation IX

Les premiers symptômes sont apparus, chez cet homme de 58 ans, 18 mois avant le premier examen, par des signes d'insuffisance respiratoire.

L'examen clinique montre une atteinte modérée des muscles intercostaux et légère de ceux de la ceinture scapulaire.

Les muscles et le foie contiennent respectivement 0,9 % et 1,5 % de glycogène.

2°) Aspects anatomo-pathologiques (observations III à IX)

a) L'aspect réalisé, en microscopie photonique, est chaque fois celui d'une myopathie vacuolaire. Le volume total représenté par les vacuoles est proportionnel à l'intensité du déficit musculaire clinique, mais des vacuoles sont également retrouvées dans des muscles cliniquement indemnes (muscle biceps et tibial antérieur droit dans l'observation VI).

Les muscles les plus sévèrement atteints apparaissent remplacés, en partie, par une fibrose cicatricielle et une involution adipeuse.

Les fibres musculaires de régénération sont rares ; l'observation VI permet d'observer des phénomènes de nécrose musculaire et de myophagie.

b) Cytochimie du contenu vacuolaire.

La coloration au PAS montre l'excès de glycogène. Ces dépôts PAS positifs sont mieux visibles sur les coupes en congélation et ils sont presque totalement détruits après épreuve de digestion par la salive à l'exception de quelques petits grains qui ont les propriétés des glycolipides.

Certaines vacuoles (observations III et VI) contiennent des mucopolysaccharides acides en petite quantité colorés par le bleu alcyan et métachromatiques.

c) Aspects histoenzymologiques

Les réactions de la phosphatase acide sont fortement positives, même pour les muscles cliniquement indemnes ou pour ceux sans atteinte vacuolaire visible sur les coupes colorées à l'hématoxyline éosine (observation VII).

L'atteinte vacuolaire semble prédominer dans les fibres de type I dont les plus vacuolisées ont la plus forte activité oxydative.

d) La microscopie électronique permet de dégager les aspects ultrastructuraux de la surcharge en glycogène.

- *Les vacuoles de type I* ne sont pas limitées par une membrane, elles contiennent soit exclusivement du glycogène, soit, en proportion variable, du glycogène, des organites cytoplasmiques et d'autres produits de dégradation. Elles écrasent ou refoulent les constituants normaux de la cellule musculaire, leur taille varie de 1 à 50 microns.

- *Les vacuoles de type II* sont limitées par une membrane simple ou double, continue ou discontinue. Elles ont des contours réguliers et ne contiennent que du glycogène. Leur taille est comprise entre 0,6 et 7 microns.

Les vacuoles les plus petites semblent en relation avec l'appareil de Golgi, les plus volumineuses apparaissent localisées au voisinage du système tubulaire transverse.

- *Les vacuoles de type III* sont identifiées comme des vacuoles autophagiques, à contenu hétérogène. Leurs contours sont lisses ou festonnés. Elles contiennent des petits corpuscules denses, des reliquats de membrane, des matériaux amorphes et des quantités variables de glycogène. Certaines d'entre elles sont accolées à la membrane cellulaire.

- *Les vacuoles de type IV* représentent des formes de transition entre les trois autres types.

La présence de volumineuses mitochondries contenant des inclusions diverses est signalée dans l'observation n°III.

3°) Aspects biochimiques

a) L'activité de l' α 1-4 glucosidase

- Dans le muscle

Elle a été déterminée dans toutes les observations. Elle est toujours inférieure à celle des témoins. Une étude, pour des valeurs croissantes de pH, montre que cette activité nulle à pH 3,5, augmente progressivement jusqu'à un maximum à pH 6,5.

- Dans le foie (observations III, IV, V, VI)

L'activité est très diminuée à pH acide alors qu'elle est normale à pH neutre.

- Dans les leucocytes (observations IV, V, VII, VIII et IX)

Avec le maltose, comme substrat, l'activité est inférieure à celle des témoins pour des pH acides. Cet écart reste significatif jusqu'à pH 5,5, au-delà la différence devient minime.

Seule l'observation IV révèle une activité normale de l'enzyme à pH 4.

A pH neutre, l'activité est toujours normale.

Avec le glycogène comme substrat, l'activité est toujours inférieure à celle des témoins.

- Dans les fibroblastes (observations IV à IX) (3)

Pour des valeurs de pH inférieures à 5,5, seules quelques traces d'activité sont décelables. La différence entre la population des malades et celle des témoins reste très significative jusqu'à pH 6,5 ; elle l'est beaucoup moins entre 6,5 et 7 et ne l'est plus du tout pour des pH supérieurs à 7.

Une étude ultrastructurale de ces fibroblastes a retrouvé une séquestration de glycogène (observation IV, V et VII).

b) Etude des enzymes de la voie phosphorolytique

L'étude de leurs activités, notamment de ceux habituellement responsables des autres glycosémoses musculaires (phosphorylase, phosphofructokinase et amylo 1-6 glucosidase) n'a pas révélé de différence significative par rapport à celles des témoins.

B - OBSERVATIONS X et XI

1°) Observation X : HUDGSON et Coll., 1968 (54)

a) Histoire de la maladie

Cette femme est âgée de 44 ans.

C'est à 31 ans, quelques mois après la naissance de son premier enfant (la grossesse et l'accouchement ayant été normaux), qu'elle commence à se plaindre de douleurs de la région lombo-fessière.

En quelques mois, la course à pied devient difficile.

A 34 ans, elle ne peut plus soulever d'objets pesants et monte les escaliers avec peine.

Une seconde grossesse se déroule normalement.

Peu de temps avant son hospitalisation, elle ressent des paresthésies à type de brûlures de la langue sans troubles de la déglutition.

b) A l'examen

Elle se présente comme une femme mince, en bonne santé apparente.

L'examen viscéral ne montre pas d'atteinte cardiaque ; la tension artérielle est de 110/75 mm Hg.

Le foie, la rate et les reins ne sont pas perçus.

La malade présente une hyperlordose lombaire et sa démarche est dandinante.

L'atteinte musculaire est surtout marquée pour les muscles de la ceinture pelvienne.

Une macroglossie est en outre retrouvée.

c) L'électromyogramme montre l'apparition de décharges de haute fréquence au cours de la contraction volontaire, qui se distinguent des véritables décharges myotoniques par leur amplitude et leur fréquence constante.

d) Au point de vue biologique, la glycémie, l'hyperglycémie provoquée et l'hyperlactacidémie post-ischémique sont normales ; il n'y a

pas de myoglobinurie. Les enzymes sériques sont retrouvés : aux taux suivants :

- SGOT : 14 U
- Aldolase : 2,8 U (N < 6)
- Créatine kinase : 113 U.I./ml (N < 58,5)

e) Les biopsies musculaires confirment le diagnostic de glycogénose musculaire en montrant une myopathie vacuolaire intense. La nature glycogénique du contenu vacuolaire est mise en évidence par les colorations au PAS et l'origine lysosomiale des vacuoles est confirmée par l'étude ultrastructurale.

Le glycogène est de structure normale.

f) L'étude biochimique met en évidence une chute importante de l'activité de l'alpha 1-4 glucosidase à pH acide ; elle est inférieure au quart de celle des témoins ; cette activité est normale dans les leucocytes.

g) Evolution

La malade sera revue deux ans plus tard sans aggravation notable du tableau clinique.

2°) Observation XI : KOLMEL et Coll., 1974 (63)

Ce jeune homme est âgé de 19 ans au moment de son hospitalisation pour dystrophie musculaire de Erb.

- Anamnèse

Il n'y a aucun antécédent familial, ni d'autre sujet atteint dans la famille de ce malade.

Les premiers symptômes sont apparus à l'âge de 7 ans par une raideur au niveau des pieds entraînant une gêne à la marche et à la course.

A une faiblesse croissante de l'extension des pieds et des orteils, succède un déficit identique de la ceinture scapulaire. Le sujet ne peut se relever sans l'aide des bras.

Le tableau clinique s'aggrave au cours de la puberté.

A l'occasion d'un examen de routine, on découvre une élévation des enzymes sériques : le diagnostic d'hépatite est alors porté et le malade est hospitalisé. Une laparoscopie avec biopsie hépatique est pratiquée. Elle montre un parenchyme hépatique normal.

C'est à cette époque que le malade est examiné pour dystrophie musculaire d'Erb.

- A l'examen, la taille est de 1,80 m pour un poids de 54 kg. Le sujet présente un thorax en entonnoir et un palais légèrement ogival.

Le coeur, le foie et la rate sont de volume normal.

Il n'y a pas de macroglossie.

L'atteinte musculaire prédomine au niveau des muscles de la ceinture scapulaire avec atteinte moindre du deltoïde.

Le passage de la position couchée à la position debout n'est possible qu'avec l'aide des bras.

La ceinture pelvienne est également touchée, mais à un degré moindre que la ceinture scapulaire.

Il n'y a pas de réaction myotonique ni de syndrome pyramidal. Le niveau intellectuel est normal (il poursuit actuellement des études d'ingénieur).

La déglutition est normale.

La glycémie à jeun des 24 heures et l'hyperglycémie provoquée sont normales.

Le glycogène musculaire est trouvé au taux de 2,7 g %.

- L'électromyogramme est de type myogène.

- Aspect histologique

L'aspect observé est polymorphe ; les fibres musculaires apparaissent tantôt hypertrophiques, de répartition irrégulière, tantôt atrophiques ou de taille normale. Seules quelques fibres conservent une disposition myofibrillaire normale. La plupart des fibres contiennent des dépôts plus ou moins importants de glycogène de répartition, soit diffuse entre les myofibrilles, soit sous forme de volumineux dépôts sous-sarcolemmiques contenus, en partie, dans des vacuoles.

- Aspect en microscopie électronique

Il confirme la nature lysosomiale de ces vacuoles, certaines étant remplies de glycogène, d'autres étant vides. Il a également montré une désorientation et un élargissement des stries Z.

- Aspects enzymologiques

L'étude de l'activité de l' α 1-4 glucosidase, pratiquée au niveau du muscle quadriceps gauche, confirme le diagnostic de glycogénose de type II en révélant une chute importante de cette activité pour des valeurs de pH acide. Cette activité est normale à pH neutre.

C - OBSERVATIONS XII à XIV

Ces trois observations n'ont pas de preuve biochimique du déficit enzymatique. A notre sens elles méritent, de ce fait, d'être isolées.

1°) Observation XII : ERBSLÖH et Coll., 1970 (40)

Cette femme, âgée de 32 ans au moment de l'examen, signale l'apparition des premiers symptômes neuf ans plut tôt, sous forme d'un déficit musculaire pelvien qui s'étendit progressivement aux muscles de la ceinture scapulaire, du cou et de la face, et fut suivi d'une amyotrophie lentement progressive.

- L'examen clinique montre une faiblesse musculaire généralisée avec atrophie modérée. L'atteinte est surtout marquée au niveau des ceintures, des muscles intercostaux et du diaphragme : cette localisation entraîne l'apparition d'une insuffisance respiratoire qui sera responsable du décès de la malade.

L'autopsie montre l'intégrité cardiaque, hépatique et encéphalique.

- L'enquête génétique apprend que deux de ses soeurs ont présenté un tableau clinique identique et sont décédées respectivement à l'âge de 32 et 35 ans.

- L'électromyogramme était compatible avec le diagnostic de myopathie.

- La plupart des résultats de laboratoire, y compris les tests hépatiques, étaient normaux. Il n'y avait pas de myoglobininurie, la créatine phosphokinase sérique était légèrement augmentée et l'exploration du métabolisme des hydrates de carbone normale.

- Des biopsies musculaires ont été pratiquées au niveau des muscles grand pectoral et quadriceps. Leur étude, en microscopie photonique, a montré une atteinte diffuse des fibres qui sont apparues vacuolisées et nécrosées. Les vacuoles, outre du glycogène, contenaient des dépôts basophiles. Le quadriceps, muscle cliniquement le plus atteint, était, en partie, remplacé par du tissu conjonctif. La microscopie électronique a permis d'identifier les vacuoles à des lysosomes bourrés de glycogène ; elle a également montré des dépôts de glycogène libre dans le sarco-plasme.

- Le taux de glycogène musculaire était de 3,2 %.

Au total, en dépit de l'absence de la mise en évidence du déficit en maltase acide, les auteurs pensent qu'il s'agit probablement d'une forme adulte des glycogénoses musculaires du type II par déficit en maltase acide.

2°) Observations XIII et XIV : SENDEL et Coll., 1971 (97)

Elles sont identifiées par leurs auteurs sur des données ultra-structurales.

Il s'agit de deux adultes, un homme et une femme, âgés de 40 ans, présentant une atteinte musculaire proximale progressive de type myogène à l'électromyogramme.

Dans les antécédents, les auteurs retiennent une suspicion de poliomyélite chez l'homme et des crises répétées de "rhumatisme" chez la femme.

Les biopsies musculaires ont été pratiquées au niveau des muscles grands pectoraux et examinées en microscopie photonique et électronique.

- En microscopie optique, les altérations sont d'intensité très variable. Les fibres musculaires ont un aspect pâle et spongieux dû à l'accumulation de vacuoles dans le sarcoplasme. Ces vacuoles apparaissent optiquement vides, à l'hématoxyline éosine et même après coloration au PAS, si la fixation a été faite au formol. Au contraire, sur les coupes semi-fines fixées à la glutaraldéhyde, elles apparaissent totalement ou partiellement emplies d'un matériel PAS positif incomplètement digéré par l'amylase salivaire.

- Les lésions ultrastructurales revêtent trois aspects principaux, et aucune fibre musculaire examinée n'est normale.

Les lésions myofibrillaires sont représentées par une atrophie discrète et diffuse des myofibrilles entre lesquelles s'accumule le glycogène. La désorganisation et la nécrose sont plus rares et ne s'observent que dans des fibres très altérées. Les auteurs soulignent le manque de spécificité de telles lésions qui peuvent être retrouvées dans la plupart des atrophies de la cellule musculaire.

La surcharge en glycogène libre est caractérisée par l'accumulation de particules β de glycogène sous forme de plages non limitées par une membrane. Ces plages sont intermyofibrillaires et sous sarcolemmiques.

Les lésions vacuolaires sont responsables de l'aspect pâle et spongieux de la fibre musculaire en microscopie optique. Ces vacuoles sont toutes limitées par une membrane et les auteurs en distinguent

trois types :

. *Les vacuoles de premier ordre* sont de petite taille, régulièrement ovoïdes, disséminées entre les myofibrilles. Elles contiennent des particules de glycogène ; quelques fois, elles sont moins denses et associées à un matériel amorphe osmophile ou à des figures membranaires.

. *Les vacuoles du deuxième ordre* sont très irrégulières de taille, de forme et d'aspect. Elles contiennent en proportions variables du matériel osmophile, des formations myéliniques, du sarcoplasme et du glycogène qui témoignent de leur origine autophagique.

. *Les vacuoles de troisième ordre* ont des contours polycycliques et contiennent des formations arrondies, agrégats de particules de glycogène. On y trouve des formations membranaires.

— CHAPITRE III —

I - ASPECTS CLINIQUES, ELECTROMYOGRAPHIQUES ET GENETIQUES DES FORMES MUSCULAIRES TARDIVES DE LA GLYCOGENOSE DE TYPE II

Nous nous sommes surtout intéressés, dans notre travail, aux aspects histologiques et ultrastructuraux des lésions musculaires ainsi qu'aux aspects biochimiques de cette maladie ; mais il convient, avant d'aborder ces aspects, de tenter de dégager, à partir des 14 observations que nous avons colligées, les principaux signes cliniques de la maladie.

A - AGE D'APPARITION

Les premières manifestations de la maladie sont observées à un âge très variable (de 7 à 56 ans dans nos observations), mais on peut admettre qu'elles apparaissent en moyenne entre 20 et 40 ans : c'est-à-dire à l'âge adulte.

B - LES PREMIERS SIGNES CLINIQUES

Ils traduisent le plus souvent une atteinte des ceintures. Les troubles de la marche attirent surtout l'attention, mais la maladie peut se révéler par des signes d'insuffisance respiratoire (observations V et IX).

C - ASPECT CLINIQUE A LA PHASE CONSTITUEE DE LA MALADIE

L'asthénie musculaire, plus ou moins diffuse, l'hypotonie, l'amyotrophie et les troubles de la marche, constituent le devant de la scène clinique.

L'intensité et l'extension des atteintes musculaires varient d'un malade à l'autre, et même, chez un même malade, d'un territoire musculaire à l'autre.

L'atteinte prédomine au niveau des muscles des ceintures pelviennes et scapulaires, alors que ceux de siège distal (extrémités, avant-bras et jambes) ont le plus souvent un aspect et une force absolument normaux.

Les réflexes ostéo-tendineux et idio-musculaires peuvent être normaux, affaiblis ou abolis, selon l'intensité de l'atteinte musculaire.

Il n'y a pas de fasciculation, pas de réaction myotonique et pas de contracture.

Seule l'observation X mentionne l'existence de troubles sensitifs (brûlures de la langue).

Au point de vue viscéral, nous insistons sur l'absence d'hépatomégalie et sur l'intégrité du coeur tant clinique et radiologique qu'électrocardiographique.

La macroglossie n'est retrouvée qu'une seule fois (observation X).

Des signes d'insuffisance respiratoire peuvent apparaître en cas d'atteinte importante des muscles du tronc (observations V, IX et XII).

Les enzymes sériques sont le plus souvent retrouvés : avec des taux supérieurs aux taux normaux. Ils étaient normaux dans notre seconde observation ainsi que dans la première à l'exception de la lactico-déshydrogénase.

D - ELECTROMYOGRAMME

Il traduit une irritabilité excessive des fibres musculaires. Les potentiels d'action des unités motrices sont de courte durée et, au cours d'une contraction musculaire volontaire, le tracé est très riche et fonction du degré de l'atteinte clinique du muscle considéré.

Plusieurs observations (III à X) mentionnent la survenue de décharges myotoniques, sans réaction myotonique cliniquement décelable. De tels aspects, déjà décrits au cours de la maladie de POMPE (12, 101, 103) devraient, selon ENGEL et Coll. (39) faire évoquer la possibilité d'une glycogénose musculaire par déficit en maltase acide.

Dans nos deux observations, les tracés sont évocateurs d'une composante à la fois myogène et neurogène périphérique. Ils ne sont pas sans rappeler les constatations de HUDGSON et Coll. (54) qui trouvent un aspect polymyositique des tracés.

E - EVOLUTION

Elle est variable ; les troubles sont souvent longtemps bien tolérés, comme l'atteste le délai séparant la date d'apparition des symptômes de celle de l'établissement du diagnostic (sept ans en moyenne).

L'impotence fonctionnelle sera variable et fonction de cette durée d'évolution ; elle est très marquée dans nos deux observations qui mentionnent les plus longues durées d'évolution (23 ans et 17 ans).

Cette évolution pourra être accélérée par la survenue de complications respiratoires ; ce sont elles qui sont responsables du seul décès observé parmi les 14 cas rapportés (observation XII).

F - ASPECTS GENETIQUES

La maladie est, le plus souvent, d'apparition sporadique dans des familles sans antécédent "myopathique" connu. Seules, deux observations (I et XII) font état d'une atteinte familiale (ENGEL et Coll. ne retiennent pas les difficultés éprouvées à la montée des escaliers par le père d'un de leurs malades).

Ces constatations s'accordent bien avec le mode de transmission autosomique récessif du déficit enzymatique observé dans la maladie de POMPE.

La seule question qui reste posée concerne le génotype de ces malades adultes.

HUDGSON et Coll. (54) pensaient que ces formes tardives apparaissent "accidentellement" chez des sujets hétérozygotes, lesquels sont le plus souvent en bonne santé apparente et seulement porteurs du trait.

ENGEL et Coll. (2, 38) sont partisans de l'hypothèse selon laquelle de telles formes apparaissent chez des sujets homozygotes : ils se fondent sur une étude comparative de l'activité α 1-4 glucosidase acide réalisée avec des nourrissons atteints de maladie de Pompe, des adultes présentant la forme tardive et des sujets "sains" parents de malades appartenant aux deux groupes précédents.

G - EN SOMME, les déficits en maltase acide se traduisent chez l'adulte par un syndrome de faiblesse musculaire avec amyotrophie, prédominant au niveau des ceintures. Le manque de spécificité des symptômes rend parfaitement compte de l'impossibilité du diagnostic clinique de la maladie qui est le plus souvent considérée comme une myopathie des ceintures (observations III, IV, VII, VIII, IX, X et XI), parfois comme une polymyosite (observations V et VI) ou comme une amyotrophie neurogène pseudo-myopathique de Kugelberg-Welander (observations I et II).

— TABLEAU VIII —

Principaux aspects cliniques de nos observations

	I	II	III	IV	V	VI
Age début	35 ans	35 ans	36 ans	37 ans	24 ans	25 ans
Age diagn.	58 ans	52 ans	46 ans	44 ans	25 ans	35 ans
Premiers symptômes	Atteinte de la ceinture pelvienne. Troubles de la marche.	Atteinte de la ceinture pelvienne. Troubles de la marche.	Troubles de la marche.	Troubles de la marche.	Signes d'insuffisance respiratoire.	Troubles de la marche.
Signes cliniques principaux et siège de l'atteinte	Au moment de l'établissement du diagnostic, le malade est pratiquement impotent. Atteinte importante des ceintures pelviennes et scapulaires. Abolition des réflexes ostéo-tendineux.	Pratiquement impotent au moment de l'établissement du diagnostic. Atteinte importante des ceintures, surtout au niveau scapulaire. Abolition des réflexes ostéo-tendineux.	Démarche dandinante. L'atteinte musculaire prédomine au niveau de la ceinture pelvienne et des sterno-cléido-mastoïdiens.	Troubles de la marche. L'atteinte prédomine au niveau de la ceinture pelvienne. Réflexes ostéo-tendineux normaux.	Troubles respiratoires et de la marche. L'atteinte est prédominante au niveau des intercostaux et de la ceinture scapulaire. Les réflexes ostéo-tendineux sont faibles.	Troubles de la marche. Atteinte prédominante de la ceinture pelvienne. Atteinte respiratoire. Les réflexes ostéo-tendineux sont faibles.
Enz. sér.	LDH ↑	Normaux.	↑	↑	↑	↑
Electro-myogramme	A la fois neurogène et myogène.	A la fois neurogène et myogène.	Myogène avec décharge myotonique.	Même aspect.	Même aspect.	Même aspect.
Electro-cardiogramme	Normal.	Normal.	Normal.	Normal.	Tachycardie sinusale.	Ondes R à haut voltage.
Durée d'évolution	23 ans	17 ans	10 ans	7 ans	1 an	8 ans
Diagnostic évoqué	Myopathie des ceintures ou amyotrophie neurogène de Kugelberg Welander.	Amyotrophie neurogène de Kugelberg Welander.	Myopathie des ceintures.	Myopathie des ceintures.	Polymyosite.	Polymyosite.
Antécédents familiaux	Son frère.	Aucun.	Aucun.	Aucun.	Aucun.	Aucun.

VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
40 ans	28 ans	56 ans	31 ans	7 ans	23 ans	Inconnu	Inconnu
45 ans	30 ans	58 ans	44 ans	19 ans	32 ans	40 ans	40 ans
Signes d'atteinte de la ceinture pelvienne.	Signes d'atteinte de la ceinture pelvienne.	Signes d'insuffisance respiratoire.	Troubles de la marche.	Troubles de la marche.	Signes d'atteinte de la ceinture pelvienne.	Non communiqués.	Non communiqués.
L'atteinte prédomine au niveau des muscles de la ceinture pelvienne.	Atteinte modérée des muscles des ceintures pelviennes et scapulaires.	Signes d'insuffisance respiratoire. Atteinte des muscles intercostaux et de ceux de la ceinture scapulaire.	Démarche dandinante hyperlordose. Atteinte importante des muscles de la ceinture pelvienne. Macroglossie.	Troubles de la marche. L'atteinte musculaire prédomine au niveau des muscles de la ceinture scapulaire.	Atteinte importante des muscles des ceintures, des intercostaux et du diaphragme. Apparition d'une insuffisance respiratoire rapidement mortelle.	Déficit musculaire des ceintures.	Déficit musculaire des ceintures.
↑	↑	↑	↑	↑	↑	?	?
Même aspect.	Même aspect	Même aspect	Même aspect	Myogène.	?	Myogène	Myogène.
?	?	?	Normal.	Normal.	Normal.	?	?
5 ans	2 ans	18 mois	13 ans	12 ans	9 ans <u>décès</u>	?	?
Myopathie des ceintures.	Myopathie des ceintures.	Myopathie des ceintures.	Dystrophie musculaire des ceintures.	Myopathie des ceintures de type Erb.	?	?	?
?	?	?	Aucun.	Aucun.	Deux soeurs décédées.	?	?

II - ASPECT HISTOPATHOLOGIQUE

A - EN MICROSCOPIE PHOTONIQUE

L'aspect histologique réalisé est celui d'une myopathie dite vacuolaire ; l'essentiel des lésions consiste en effet en une vacuolisation des fibres musculaires, d'intensité proportionnelle au degré de l'atteinte musculaire clinique.

Les vacuoles, de formes irrégulières et de taille variable, sont dans la plupart des cas de localisation sous sarcolemmique, et apparaissent soit optiquement vides, soit emplies d'un matériel finement grenu.

L'intensité des altérations histologiques varie selon le muscle considéré; des muscles histologiquement normaux pouvant coexister chez un même individu avec des muscles atteints. Cette atteinte est également variable au sein d'un même muscle, avec coexistence de fibres indemnes et vacuolisées.

Lorsque l'atteinte clinique est très importante, les muscles sont partiellement remplacés par un tissu fibro-adipeux, mais dans la grande majorité des cas, il n'existe en général ni lésion interstitielle, ni signes inflammatoires et les vaisseaux sont intacts.

La nature glycogénique du contenu vacuolaire, coloré en rose par l'éosine après fixation dans l'alcool, est confirmée par les colorations spéciales des hydrates de carbone (PAS et Carmin de Best notamment), éventuellement avant et après épreuve de digestion par l'amylase salivaire.

Certaines observations (I, II, III, VI et XI) font mention de l'accumulation, à côté du glycogène, d'un autre matériel.

Cette substance a été observée et décrite la première fois par WOLFE (114) sous le nom de "substance basophile". Elle apparaît colorée en bleu par l'hémalum-phloxine-safran ; la présence de groupements acides est objectivée par son alcyanophilie et sa métachromasie à pH acide avec les colorants basiques (bleu de toluidine en particulier).

La nature exacte de cette substance reste discutée :

. SCHNABEL (93) rapporte qu'elle a les propriétés des mucopolysaccharides porteurs de groupements sulfates et qu'elle résiste à l'action de l'amylase salivaire. Son accumulation pourrait être due à un second déficit enzymatique lysosomal.

. GANTER et Coll. (45), puis MARTIN et Coll. (74), rapportent qu'il existe une relation topographique étroite entre cette substance basophile et les dépôts de glycogène. Ils confirment les résultats de LOEB et Coll. (71) qui avaient observé une digestion par la diastase et la présence de radicaux phosphates.

Ces résultats plaident, selon ces auteurs, en faveur de l'hypothèse faisant de cette "substance basophile" un produit de dégradation anormale du glycogène.

Aspect histologique des viscères : Deux observations (XI et XII) mentionnent leur étude. La ponction-biopsie hépatique pratiquée chez le malade de KOLMEL et Coll. n'a pas révélé de surcharge glycogénique, et l'examen post-mortem réalisé dans l'observation XII n'a pas montré d'atteinte cardiaque, hépatique et encéphalique.

B - HISTOCHIMIQUEMENT

L'appréciation de l'activité phosphatasique acide des vacuoles est de grande valeur. Cette enzyme de localisation lysosomiale, est un véritable marqueur des lysosomes, toutes les observations faisant mention de son étude (cas I à VI) rapportent une réaction fortement positive. Un tel aspect n'est pas retrouvé dans les autres glycogénoses musculaires (39). La phosphorylase musculaire, étudiée selon la méthode de Takeuchi, a une activité normale.

L'étude de nos observations ne nous a pas permis de retrouver la prédominance des vacuoles dans les fibres de type I comme l'ont signalé ENGEL et ses Collaborateurs (37).

C - ASPECTS ULTRASTRUCTURAUX

Leur étude permet d'impliquer un processus lysosomal à l'origine de cette affection musculaire. Nous avons retrouvé les aspects classiques de la maladie de Pompe.

1°) La surcharge en glycogène revêt des aspects différents détaillés par HERS et repris par ENGEL et Coll.

a) Les vacuoles de type I sont de grandes vacuoles, sans membrane ; elles sont de localisation sous sarcolemmique et intermyofibrillaire, et contiennent des particules de glycogène à l'état dispersé. Elles ne sont pas spécifiques de la maladie, et se voient au cours des autres glycogénoses musculaires, notamment dans la maladie de Mac Ardle (37).

b) Les vacuoles de type II sont de taille très irrégulière et limitées par une membrane-unité ; elles apparaissent uniformément emplies de glycogène : ce sont des lysosomes qui thésaurisent le glycogène par suite de leur déficit enzymatique.

De tels aspects sont occasionnellement rencontrés au cours des autres glycogénoses musculaires mais ils n'atteignent jamais la fréquence observée dans la glycogénose de type II (37).

c) Les vacuoles de type III, à contours uniformes ou festonnés, contiennent un matériel hétérogène dont nous avons reproduit l'aspect par digestion in vitro du glycogène. Elles représentent à n'en pas douter des autolysosomes ; ENGEL et Coll. (37) y ont d'ailleurs mis en évidence la présence de phosphatase acide.

d) Toutes les formes de transition entre ces trois types de vacuoles ont été trouvées dans nos observations. C'est ainsi que nous avons pu observer des transitions entre les lysosomes distendus par le glycogène et la même substance à l'état dispersé.

De tels aspects sont en accord avec la séquence proposée par HERS (49, 50) : *gonflement, confluence, fusion des lysosomes, éclatement et libération de leur contenu, autophagie.*

e) Nos constatations ne sauraient, à elles seules, résoudre une *controverse ancienne* à propos de la coexistence de dépôts de glycogène à l'état dispersé et intra lysosomal. ESCOUROLLE et Coll. (41), notamment, ne reconnaissent pas la séquence évolutive proposée par HERS, et écrivent que rien n'autorise à croire que l'accumulation intra-sacculaire du glycogène précède dans le temps l'apparition de zones de surcharge glycogénique dispersée.

f) ENGEL (35) a rapporté, dans sa première observation (cas III), la présence de volumineuses mitochondries contenant des inclusions de types variés. Cet aspect se rapprocherait de celui rencontré au cours de certaines myopathies dites mégaconiales. Nous ne retrouvons pas d'autre mention à ce propos et n'avons pas observé personnellement de telles inclusions.

2°) La surcharge en glycogène s'accompagne d'altérations dégénératives des fibres musculaires. Elles sont d'autant plus accusées que la surcharge est intense. Il s'agit, le plus souvent, d'une désorganisation des myofibrilles au sein desquelles s'accumule le glycogène et d'un élargissement avec "bavure" des stries Z. Ces altérations sont le plus souvent retrouvées au voisinage des autolysosomes.

L'étude de nos observations a révélé d'occasionnelles modifications d'aspect plus nettement dystrophique, comme la présence de fibres annulaires et de corps filamenteux de Schmalbruch.

III - ASPECTS BIOCHIMIQUES ET ENZYMOLOGIQUES

A - LE GLYCOGENE

Conformément aux travaux de DREYFUS (33), nous constatons que son taux, dans les muscles, reste toujours inférieur à 6 %, donc à un niveau bien inférieur à celui observé au cours de la maladie de Pompe (12 % en moyenne selon GOTMANN, 47).

La structure de la molécule est normale le plus souvent. Seule l'observation VI mentionne une anomalie, à savoir une structure proche de l'amylopectine caractérisée par des chaînes externes plus courtes. Mais, à la différence des observations analogues antérieures (100, 101), il n'y a pas, dans le cas décrit par ENGEL, de déficit en amylo 1-6 glucosidase. Ces auteurs voient dans ce phénomène une éventuelle tentative de dégradation partielle du glycogène dans les vacuoles de deuxième ordre.

B - VOIE PHOSPHOROLYTIQUE DE LA GLYCOGENOLYSE

Chaque fois que son exploration a été pratiquée, il n'a jamais été constaté de déficit enzymatique particulier (cas I, III, IV, V et VI) ; en fait, comme nous l'avons déjà dit, cette voie n'est pas impliquée dans la glycogénose de type II caractérisée par une atteinte de la voie hydrolytique lysosomiale. L'intégrité de la voie phosphorolytique, explique l'absence d'anomalie constatée dans l'exploration du métabolisme des hydrates de carbone.

C - ETUDE DE LA VOIE HYDROLYTIQUE

Son exploration permet à elle seule d'affirmer le diagnostic par mise en évidence du défaut d'activité de l'alpha 1-4 glucosidase à pH acide.

On connaît plusieurs types d'alpha-glucosidases qu'il est possible de séparer par électrophorèse (5, 6, 32, 33) et l'existence des deux principaux d'entre eux est mise en évidence par l'étude de la courbe représentant les variations de l'activité enzymatique en fonction du pH qui montre deux maxima à pH = 4 et pH = 6,5 (32, 39). On ne sait pas avec certitude si ces deux activités sont supportées par la même molécule ou par deux molécules différentes ; les travaux de DREYFUS (32) et de ANGELINI et ENGEL (4) qui montrent une localisation intra-cellulaire différente des deux activités plaident en faveur de la deuxième hypothèse.

1°) Comment déterminer l'activité enzymatique ?

Nous allons rappeler brièvement les grands principes de cette détermination.

On peut mesurer la quantité de glucose formé à partir d'un substrat variable, notamment le glycogène et le maltose, sous l'action de l'enzyme. Cette mesure peut être chimique ou isotopique par utilisation de molécules marquées avec des atomes de Carbone 14 (49).

On peut également utiliser le 4 méthylombelliféryl- α -D-glucopyrrannoside qui libère, sous l'action de l' α -glucosidase, la méthylombelliférone qui est fluorescente (88).

2°) Où déterminer le déficit enzymatique ?

Les premières études, dans les formes adultes, ont été pratiquées sur des biopsies musculaires ou hépatiques.

De nombreux auteurs (3, 14, 26, 65, 96, 116) se sont attachés à la recherche d'autres sources de détermination ; et on sait maintenant utiliser les fibroblastes obtenus par biopsie cutanée, après culture, et les leucocytes. L'activité enzymatique peut également être étudiée après culture de cellules du liquide amniotique recueillies par amniocentèse entre le 3ème et le 4ème mois de la grossesse (16, 25, 26, 78, 79). Cette détermination permet d'envisager des diagnostics in utero des formes infantiles de la glycogénose de type II.

3°) Les résultats

L'étude de nos observations nous permet de dégager les aspects suivants :

a) Une chute importante de l'activité est constamment retrouvée pour des valeurs de pH acide tant avec les biopsies musculaires qu'à partir des cultures de fibroblastes. Les quatre observations (III à VI) comportant une biopsie hépatique, confirment également une chute de l'activité enzymatique.

b) Pour des valeurs de pH neutre, à la différence des formes infantiles, l'activité enzymatique est normale dans le muscle (observations I, II, III, V, VII, IX à XI), les fibroblastes (observations I, II, IV à IX), et le foie (observation III à VI).

c) Les résultats obtenus à partir des leucocytes sont plus variables.

Certaines observations (I, II, IV et X) font état d'une activité leucocytaire normale à pH acide ; dans d'autres (V, VII à IX), l'activité est faible. A pH neutre, l'activité est normale.

Devant de tels résultats, il faut souligner l'interprétation prudente des chiffres leucocytaires.

			I	II	III	IV	V
Glycogène	Musculaire N < 1 %		0,80 %	0,50 %	2,7 %	1,1 %	3,5 %
	Hépatique (N = quelques grammes %)		Non dosé	Non dosé	6,8 % (légèrement augmenté)	5,8 % (légèrement augmenté)	Non dosé
Etude de l'activité de l' α 1-4 glucosidase	Muscle	pH acide	0,003 U N > 0,03 U	0,003 U N > 0,05 U	2,5 U N=50,4 $\pm$ 3,7U	2 U N=50,4 $\pm$ 3,7U	3,2 U N=50,4 $\pm$ 3,7U
		pH neutre	0,02 U N > 0,01 U	0,02 U N > 0,01 U	24,1 U N=29,6 $\pm$ 2,5	N'a pas été étudiée	39,2 U N=29,6 $\pm$ 2,5
	Fibroblastes	pH acide	3,2 U N = 18,3 U	Etude en cours	N'a pas été étudiée	1,79 U N=10,20 $\pm$ 1,15	0,86 U N=10,20 $\pm$ 1,15
		pH neutre	9 U N = 10 U	Etude en cours	N'a pas été étudiée	3,03 U 3,22 $\pm$ 0,28	3,23 U 3,28 $\pm$ 0,28
	Leucocytes	pH acide	5 U N = 6,5 U	4,6 U N = 6,5 U	N'a pas été étudiée	Activité normale	Chute de l'activité
		pH neutre	8,16 U N = 6,9 U	6 U N = 6,9 U	N'a pas été étudiée	Activité normale	Activité normale
	Foie	pH acide	Non dosée	Non dosée	32 U N > 750 U	48 U N > 750 U	32 U N > 750 U
		pH neutre	Non dosée	Non dosée	Activité normale	Activité normale	Activité normale

Tableau IX - Synthèse des résultats des observations comportant une analyse biochimique.

VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
5,2 %	1,8 %	5,8 %	1,5 %	5,3 %	2,7 %	3,2 %
Non dosé	Normal	Non dosé	Normal	Non dosé	Non dosé	-
4,9 U 50,4 ⁺ 3,7 U	3,5 U N=50,4 ⁺ 3,7U	0,4 U N=50,4 ⁺ 3,7U	5,8 U N=50,4 ⁺ 3,7 U	Chute impor- tante de l'activité	0,001 U 0,02 < N < 0,06	-
N'a pas été étudiée	29,2 U N=29,6 ⁺ 2,3	N'a pas été étudiée	31,1 U N=29,6 ⁺ 2,3	Activité normale	0,017 U 0,006 < N < 0,012	-
0 U 10,20 ⁺ 1,15	0,90 U N=10,20 ⁺ 1,15	1,50 U N=10,20 ⁺ 1,15	1,03 U N=10,20 ⁺ 1,15	N'a pas été étudiée	N'a pas été étudiée	-
1,24 U 3,28 ⁺ 0,28	1,09 U 3,28 ⁺ 0,28	3,15 U 3,28 ⁺ 0,28	1,72 U 3,28 ⁺ 0,28	N'a pas été étudiée	N'a pas été étudiée	-
N'a pas été étudiée	Chute de l'activité	Chute de l'activité	Chute de l'activité	19 U N = 15 U	N'a pas été étudiée	-
N'a pas été étudiée	Activité normale	Activité normale	Activité normale	20 U N = 18 U	N'a pas été étudiée	-
1,9 U > 750 U	Non dosée	Non dosée	Non dosée	N'a pas été étudiée	N'a pas été étudiée	-
Activité normale	Non dosée	Non dosée	Non dosée	N'a pas été étudiée	N'a pas été étudiée	-

IV - TENTATIVES D'EXPLICATION DES DIFFERENTS ASPECTS CLINIQUES DE LA GLYCO-GENOSE DE TYPE II

On ne sait toujours pas pourquoi un même déficit enzymatique peut être responsable à la fois d'une maladie d'évolution redoutable chez le nourrisson et le jeune enfant et de manifestations purement musculaires d'évolution généralement lente chez l'adulte.

De nombreuses questions restent sans réponse : pourquoi notamment, l'atteinte est-elle généralisée chez le nourrisson et musculaire chez l'adulte, comment expliquer aussi qu'un même déficit enzymatique puisse se traduire par l'atteinte de certains groupes musculaires alors que d'autres sont épargnés.

Toutes ces interrogations ont suscité un certain nombre d'hypothèses que nous allons envisager.

A - DIFFERENCE DE DEGRE ET DE DISTRIBUTION DU DEFICIT ENZYMATIQUE

1°) Dans la maladie de Pompe, l'activité enzymatique est absente dans tous les organes qui ont été examinés à l'exception du rein (89). DREYFUS (32) a montré que cette activité résiduelle des urines est due à la présence d'un isoenzyme.

A ce déficit global et généralisé correspond une accumulation de glycogène dans tous les organes.

2°) Dans les formes tardives, le déficit peut n'être que partiel et il est tentant de supposer qu'à un déficit partiel puisse correspondre une surcharge glycogénique de moindre importance et donc des manifestations cliniques plus tardives.

Cette hypothèse, proposée par HUDGSON et Coll. (54), ne permet pas d'expliquer pourquoi l'atteinte est exclusivement musculaire alors que l'on sait maintenant retrouver le déficit enzymatique dans d'autres tissus (foie, fibroblastes, leucocytes), ni pourquoi certains muscles sont cliniquement indemnes, en dépit d'un même déficit enzymatique.

B - EXISTENCE DE MUTANTS ENZYMATIQUES

Cette hypothèse s'appuie sur les travaux de DREYFUS (32) qui a isolé, en étudiant deux cas de glycogénose de type II où persistait une

activité maltasique résiduelle, deux molécules dont la migration à l'électrophorèse s'est révélée anormale.

Les différents aspects cliniques de la maladie sont peut-être fonction de l'existence de tels "mutants" de la maltase acide ; les formes tardives correspondant à des déficits incomplets.

C - EXISTENCE D'UN MECANISME COMPENSATEUR

L'existence d'un tel mécanisme limitant, dans les formes tardives, le stockage du glycogène, malgré l'absence d'activité maltasique acide est envisagée par ANGELINI et ENGEL (2) qui tentent d'expliquer ainsi l'absence de surcharge glycogénique au niveau de certains muscles.

Ces mêmes auteurs supposent que ce mécanisme compensateur est lié à la maltase neutre qu'ils trouvent diminuée dans la maladie de Pompe et normale dans les formes adultes.

Ils reconnaissent, néanmoins, que cette hypothèse ne rend pas compte des différences de degré de l'atteinte des différents groupes musculaires chez un même malade.

Notre première observation qui permet de comparer la morphologie lésionnelle de deux muscles atteints à des degrés différents, fait proposer à CARRIER et Coll. (18) une interprétation morphologique de cet éventuel mécanisme compensateur en fonction de l'importance relative des autolysosomes.

- *Le deltoïde* était atrophique et son atteinte clinique manifeste depuis cinq ans : le glycogène s'y accumule de façon homogène et nul aspect d'une quelconque dégradation n'est noté. Les lysosomes sont nombreux et thésaurisent tous le glycogène, même lorsqu'ils sont isolés dans des fibres apparemment normales. Les autolysosomes y sont relativement rares et ne paraissent pas retentir sur les structures myofibrillaires voisines.

- *Le muscle jambier* était, lui, cliniquement indemne (en dépit du début pelvien de l'affection). On a vu quels arguments morphologiques et chimiques nous font envisager que le contenu des grandes vacuoles sous sarcolemmiques et intermyofibrillaires (type I) est le produit d'une digestion du glycogène. Or, dans ce muscle-là, les autolysosomes sont très nombreux au contact du glycogène digéré. Ces différences d'aspects semblent traduire une élimination du glycogène en excès. Ils expliquent peut-être, d'une part l'inégalité des atteintes cliniques des différents groupes musculaires, et d'autre part la lenteur d'évolution des formes adultes.

Cette interprétation n'explique, toutefois, par pourquoi le mécanisme compensateur n'intervient qu'au niveau de certains muscles, ni quel est son facteur déclenchant.

V - CONSEQUENCE D'UN DIAGNOSTIC CERTAIN : ATTITUDE THERAPEUTIQUE

- Le traitement reste à l'heure actuelle symptomatique. ENGEL et Coll. (39) proposent l'association d'un régime restrictif en hydrates de carbone, pour tenter de limiter la surcharge, et d'un essai de mobilisation du glycogène par l'adrénaline.

Les effets d'une telle thérapeutique sont difficiles à juger du fait de la lenteur d'évolution de la maladie.

Deux de leurs sept malades ainsi traités ont montré une certaine récupération au niveau des muscles cliniquement les moins touchés; les cinq autres n'ont pas réagit favorablement au traitement.

Cette thérapeutique a été utilisée chez notre deuxième malade sans qu'il soit encore possible de juger ses effets.

- L'administration de vitamine A a été proposée, dans le but de détruire les membranes lysosomiales, pour permettre la libération du glycogène séquestré, le rendant ainsi accessible aux enzymes de la voie phosphorolytique. NEVSIMAL et KOKURA (80) sont les seuls à rapporter un effet favorable. Il s'agissait d'une glycogénose généralisée apparue chez une jeune fille et confirmée par biopsie hépatique et musculaire, qui fut semble-t-il améliorée par un traitement à base de fortes doses de vitamine A.

- Certaines tentatives de traitement substitutif ont été proposées pour les formes infantiles. Elles n'ont malheureusement pas encore reçu de conclusion favorable.

Les premiers essais ont été pratiqués avec une maltase extraite d'une moisissure : l'*Aspergillus niger*.

BAUDHUIN (9) et LAUER (66) ont retrouvé la maltase injectée dans les phagolysosomes.

HUG et SCHUBERT (56), utilisant des doses élevées en injection intra-veineuse, ont constaté une diminution des taux de glycogène hépatique et musculaire avec normalisation de l'activité enzymatique hépatique. Les échecs de ces tentatives étaient dûs, au moins en partie, au manque de purification de l'enzyme.

Plus récemment, avec la mise au point d'une méthode d'extraction de la maltase acide placentaire humaine très purifiée, VAN HOOFF et Coll. (108) ont proposé une nouvelle tentative.

Ils rapportent que l'enzyme peut pénétrer dans le foie et les muscles, mais non dans les leucocytes. Ils ont observé une diminution des taux de glycogène. Ce traitement n'a été suivi d'aucune amélioration clinique, et l'enfant est décédé cinq semaines après son instauration.

— CONCLUSIONS —

I - Nous rapportons deux observations de formes tardives de glycogénose musculaire par déficit en maltase acide et analysons douze cas anatomocliniques annalogues de la littérature.

Cette étude nous permet de dégager les caractères essentiels de la maladie.

II - La symptomatologie clinique et électrique traduisent une myopathie, d'apparition tardive, le plus souvent localisée aux ceintures et d'évolution habituellement lente, devant laquelle le diagnostic de glycogénose musculaire n'est généralement pas porté.

III - L'aspect histologique, en microscopie photonique, est celui d'une myopathie vacuolaire, comme en réalisent les autres surcharges glycogéniques.

L'histoenzymologie met en évidence une activité phosphatasique acide élevée.

Un déficit enzymatique en alpha 1-4-glucosidase (dite maltase acide) confirme le diagnostic. Il est mis en évidence après biopsie musculaire et culture de fibroblastes, mais il n'est pas toujours retrouvé dans les leucocytes, à la différence de la maladie de Pompe classique.

L'étude ultrastructurale permet d'impliquer les lysosomes dans l'origine de la maladie. Elle montre une thésaurisation du glycogène par ces organites, dépourvus de l'enzyme, leur gonflement, leur éclatement et la libération du glycogène dans la cellule musculaire.

IV - La différence du degré de l'atteinte clinique des muscles chez un même malade a suscité différentes hypothèses pathogéniques.

La constatation de différences notables dans les lésions d'un muscle squelettique cliniquement indemne et d'un autre sévèrement atrophique, nous donne l'occasion d'émettre une hypothèse relative à un mécanisme compensatoire au déficit enzymatique lysosomal.

Vu, le Directeur de
l'Unité ALEXIS-CARREL

C. GIROD

Le Président de la Thèse,
Pr M. TOMMASI

Vu et Permis d'Imprimer,
LYON, le 17 mai 1976

Le Président de l'Université,
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales,

D. GERMAIN

— BIBLIOGRAPHIE —

1. ANDERSEN D.H.
Glycogen storage disease with cirrhosis of the liver and abnormal glycogen.
In "Carbohydrates metabolism". V.A. Najjar Ed. Johns Hopkins Press, Baltimore, 1952, 28-42.
2. ANGELINI C., ENGEL A.G.
Comparative study of acid maltase deficiency : biochemical differences between infantile, childhood and adult types.
Arch. Neurol., 1972, 26, 344-349.
3. ANGELINI C., ENGEL A.G., TITUS J.L.
Adult acid maltase deficiency : abnormalities in fibroblasts cultured from patients.
New Engl. J. Med., 1972, 287, 948-951.
4. ANGELINI C., ENGEL A.G.
Subcellular distribution of acid and neutral alpha glucosidase in normal, acid maltase deficiency and myophosphorylase deficient human skeletal muscle.
Arch. Biochem., 1973, 78, 725-730.
5. AURICCHIO F., BRUNI G.
Purification of an acid alpha glucosidase by dextran gel filtration.
Biochem. J., 1967, 105, 35-38.
6. AURICCHIO F., BRUNI G., SICA V.
Further purification and characterisation of the acid alpha glucosidase.
Biochem. J., 1968, 108, 161-169.
7. BADOUAL J., LESTRADET H., VILDE J.L., PLOUSSARD J.P.
Une forme atypique de glycogénose par déficit en maltase acide.
Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.), 1967, 43, 415-422.
8. BADOUAL J., LESTRADET H.
Les glycogénoses.
Path. Biol. Fr., 1968, 16, 457-469.
9. BAUDHUIN P., HERS H.G., LOEB H.
An electron microscopic and chemical study of type II glycogenosis.
Lab. Invest., 1964, 13, 1139-1152.

10. BERTHET J.
La digestion intra-cellulaire et les lysosomes.
Arch. Biol. Fr., 1965, 76, 367-385.
11. BISCHOFF G.
Zum Klinischen Bild der Glykogenspeicherungskrankheit.
Z. Kinderheilk., 1932, 52, 722-726.
12. BORDIUK J.M., LEGATO M.J., LOVELACE R.E.
Pompe's disease. Electromyographic, electron microscopy and cardiovascular aspects.
Arch. Neurol. (Chic.), 1970, 23, 113-119.
13. BROWN B.I., BROWN D.H.
Lack of an alpha 1-4 glucan : alpha 1-4 glucan-6-glucosyl transferase in a case of type IV glycogenosis.
Proc. Nat. Acad. Sci. (USA), 1966, 56, 725-729.
14. BROWN B.I., ZELLWEGER H.
Alpha 1-4 glucosidase activity in leucocytes from the family of two brothers who lack this enzyme in muscle.
Biochem. J., 1966, 101, 16-18.
15. BURE J.
Les maladies lysosomiales héréditaires.
Vie Med. Fr., 1973, 54, 2157-2164.
16. BURTON B.K., GERBIE A.E., NADLER H.L.
Present status of intra-uterine diagnosis of genetic defects.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1974, 118, 718-746.
17. CARDIFF D.R.
A histochemical and electron microscopic study of skeletal muscle in a case of Pompe's disease (glycogenosis II).
Pediatrics, 1966, 37, 249-259.
18. CARRIER H., LEBEL M., MATHIEU M., PIALAT J., DEVIC M.
Late familial pseudo myopathic glycogenosis with alpha 1-4 glucosidase deficiency : morphological, histoenzymological and biochemical approach.
Path. Europ., 1975, 10, 51-59.
19. CLEMENT D.H., GODMAN G.C.
Glycogen storage disease resembling mongolism, cretinism and amyotonia congenita : case report and review of literature.
J. of Pediat., 1950, 36, 11-30.
20. COMBET F.
La fatigabilité anormale et les crampes en début d'activité physique : glycogénose familiale par déficit en myophosphorylase.
Thèse Med. LYON, 1976, n° 150.

21. CORI G.T.
Glycogen structure and enzyme deficiencies in glycogen storage diseases.
Harvey Lect., 1952, 48, 145-171.
22. CORI G.T., CORI C.F.
Glucose-6-phosphatase of liver in glycogen storage disease.
J. Biol. Chem., 1952, 199, 661-667.
23. CORI G.T.
Biochemical aspects of glycogen deposition diseases.
Mod. Probl. Pædiatr., 1957, 9, 344-358.
24. COURTECUISSIE V., ROYER P., HABIB R., MONNIER C., DEMOS J.
Glycogénose musculaire par déficit d'alpha 1-4 glucosidase simulant une dystrophie musculaire progressive.
Arch. Franç. Pédiat., 1965, 22, 1153-1164.
25. COX R., DOUGLAS G., HUTZLER J., LYNFIELD O., DANCIS J.
In utero detection of Pompe's disease.
Lancet, 1970, 1, 893-898.
26. DANCIS J., HUTZLER J., LYNFIELD O., COX R.
Absence of maltase acid in glyconeogenesis type II (Pompe's disease) in tissue culture.
Amer. J. Dis. Childh., 1969, 117, 108-111.
27. DE BARSY T.
La glycogénose type II : exemple de maladie lysosomiale congénitale.
Acta Neurol. Ital., 1973, 28, 369-375.
28. DE DUVE C., PRESMAAN B.C., GIANETTO R., WATTIAUX R.
Tissue fractionation studies. VI. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat liver tissue.
Biochem. J., 1955, 60, 604-613.
29. DE DUVE C., WATTIAUX R.
Functions of lysosomes.
Ann. Rev. Physiol., 1966, 28, 435-492.
30. DI MAURO S., ROWLAND L.P., MELLMANN W.J.
Glycogen metabolism of human diploid fibroblast cells in culture. I. Studies of cells in culture from patients with glycogenosis type II, III and V.
Pediatr. Res. (USA), 1973, 7, 739-744.
31. DI SANT' AGNESE P.A., ANDERSEN D.H., MASON H.H.
Glycogen storage disease of the heart. Critical review of the literature.
Pediatrics, 1950, 6, 607-624.

32. DREYFUS J.C., ALEXANDRE Y.
Electrophoretic characterisation of acidic and neutral amylo-glucosidase (acid maltase) in human tissues and evidence for two electrophoretic variants in acid maltase deficiency.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1972, 48, 914-920.
33. DREYFUS J.C.
Les glycogénoses musculaires : étude biochimique.
Ann. Anat. Path., 1973, 18/2, 169-194.
34. DUBOWITZ V., BROOKE M.H.
Metabolic and endocrine myopathies.
In "Muscle biopsy : a modern approach.
Ed. by W.B. Saunders Company, 1973 : chap. 8, p. 289-315.
35. ENGEL A.G., DALE A.J.D.
Autophagic glycogenosis of late onset with mitochondrial abnormalities : light and electron microscopic observations.
Mayo Clin. Proc., 1968, 43, 233-239.
36. ENGEL A.G.
Acid maltase deficiency in adult life.
Trans. Amer. Neurol. Ass., 1969, 94, 250-252.
37. ENGEL A.G.
Acid maltase deficiency in adults : studies in four cases of a syndrom which may mime muscular dystrophy or other myopathy.
Brain, 1970, 90, 599-616.
38. ENGEL A.G., GOMEZ H.R.
Acid maltase levels in muscle in heterozygous acid maltase deficiency and in non weak neuromuscular diseases controls.
J. Neurol. Neurosurg. Psych., 1970, 33, 801-804.
39. ENGEL A.G., GOMEZ H.R., SEYBOLD M.E., LAMBERT E.H.
The spectrum and diagnosis of acid maltase deficiency.
Neurology (USA), 1973, 23, 95-106.
40. ERBSLOH F., KRAMER W.
Skeletal muscle glycogenosis in adult life.
In : "Muscle diseases".
Ed. : Excerpta Medica (Amsterdam), 1970.
41. ESCOUROLLE R., BERGER B., POIRIER J.
Etude ultrastructurale d'une biopsie musculaire au cours d'une glycogénose type II.
Path. Europ., 1967, 4, 447-457.
42. FLUHARTY A.L., SCOTT H.L., PORTER M.T.
Acid alpha-glucosidase in amniotic fluid.
Biochem. Med., 1973, 7, 39-51.

43. GAJDOS A.
Métabolisme du glycogène et aspect biochimique des glycoséoses.
Presse Méd., 1967, 75, 907-912, 971-973, 1059-1064.
44. GALJAARD H., MEKES M., DE JOSSELIN DE JOND J.E., NIERMEYER M.F.
A method for rapid prenatal diagnosis of glycoséosis II
(Pompe's disease).
Clin. Chim. Acta, 1973, 49, 361-375.
45. GANTER P., ROUJEAU J., SEE G.
Les glycoséoses musculaires. Etude histochemique d'une forme
particulière.
Ann. Anat. Path., 1965, 10, 197-214.
46. GUNTHER R.
Beitrag zur Kenntnis der Glykogen-Speicherkrankheit.
Virchow's Arch. Path. Anat., 1939, 304, 87-96.
47. GUTMANN R.
Formes myopathiques d'évolution lente de la glycoséose type II.
Thèse Méd. STRASBOURG, 1970, n° 85.
48. HERS H.G.
Etudes enzymatiques sur fragments hépatiques : application à la
classification des glycoséoses.
Rev. Int. Hépat., 1959, 9, 35-55.
49. HERS H.G.
Alpha glucosidase deficiency in generalized glycosen-storage
disease (Pompe's disease).
Biochem. J., 1963, 86, 11-16.
50. HERS H.G.
Inborn lysosomal diseases.
Gastroenterology, 1965, 48, 625-633.
51. HERS H.G., VAN HOOP F.
Glycosen storage diseases ; type II and type VI glycosenosis.
In : "Carbohydrate metabolism and its disorders".
Acad. Press London, 1968, 151-168.
52. HERS H.G.
The role of lysosomes in the pathogeny of storage diseases.
Bioch. Fr., 1972, 54, 753-756.
53. HISCHHORN K., NADLER H.L., WAITHE W.I., BROWN B.I., HISCHHORN R.
Pompe's disease : detection of heterozygote by lymphocytes sti-
mulation.
Science (USA), 1969, 39, 1632-1633.
54. HUDGSON P., GARDNER-MEDWIN D., WORSFOLD M., PENNINGTON R.T.T.,
WALTON J.N.
Adult myopathy from glycosen storage disease due to acidic maltase

deficiency.

Brain, 1968, 91, 435-462.

55. HUG G., GARANCIS J.C., SCHUBERT W.K., KAPLAN S
Glycogen storage diseases type II, III, VIII and IX : a biochemical and electron microscopic analysis.
Amer. J. Dis. Child., 1966, 111, 457-474.
56. HUG G., SCHUBERT A.
Lysosomes in type II glycogenosis changes during administration of extract from *Aspergillus niger*.
J. Cell. Biol., 1967, 1, C1-C6.
57. HUG G., SCHUBERT W.K., CHICK G.
Loss of cyclic 3'5' AMP dependant kinase and reduction of phosphorylase kinase in skeletal muscle of a girl with deactivated phosphorylase and glycogenosis of liver and muscle.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1970, 40, 982-988.
58. HUG G., SCHUBERT W.K., SOUKOP S.
Lysosomal diseases and fibroblast cultures : biochemical and electron microscopic observation.
Adv. exper. Med. Biol. (USA), 1972, 19, 37-51.
59. HUYNH F., VAN CREVELD S., LOSEKOOT G.
Diagnosis of generalized glycogen storage disease (Pompe's disease).
J. Pediatr., 1963, 63, 984-987.
60. ILLINGWORTH B., CORI G.T., CORI C.F.
Amylo 1-6 glucosidase in muscle tissue in generalized glycogen storage disease.
J. Biol. Chem., 1956, 218, 123-135.
61. ISCH F., JUIF J.G., SACREZ R., THIEBAUT F.
Glycogénose musculaire à forme myopathique par déficit en maltase acide.
Pédiatrie, 1966, 21, 71-86.
62. JORAM A., FESSARD C., TRON P., DE MENNIBUS Ch., DAILLY R.
Les glycogénoses type II.
Sem. Hôp. Fr., 1974, 50, 489-495.
63. KOLMEL H.W., ASSMUS H., SEILER P.
Myopathie bei saure maltase mangel die Pompesche eckkrankung in jugend und erwachsenalter.
Arch. Psychiat. Nervenkr., 1974, 218, 93-106.
64. KOSEK J.C., ANGELL W.
Fine structure of basophilic myocardial degeneration.
Arch. Path., 1970, 89, 491-499.

65. KOSTER J.F., SLEE R.G., HÜLSMANN W.C.
The use of leucocytes as an aid in the diagnosis of a variant of glycogen storage disease type II (Pompe's disease).
Europ. J. Clin. Invest. (Germ.), 1972, 2, 467-471.
66. LAUER R.H., MASCARINAS T., RACELA A.S., DIEHL A.M.
Administration of a mixture of fungal glucosidases to a patient with type II glycogenosis (Pompe's disease).
Pediatrics, 1968, 42, 672-676.
67. LAYSER R.B., ROWLAND L.P., RANNEY H.M.
Muscle phosphofructokinase deficiency.
Arch. Neurol., 1967, 17, 512-523.
68. LEATHWOOD P.D., RYMAN B.E.
Enzymes of glycogen metabolism in the skin with particular reference to differential diagnosis of the glycogen storage diseases.
Clin. Sci. (G.B.), 1971, 40, 261-268.
69. LEJEUNE N., THINES-SEMPOUX D., HERS H.G.
Tissue fractionation studies. Intracellular distribution and properties of alpha glucosidases in rat liver.
Biochem. J., 1963, 86, 16-21.
70. LESTRADET H., DESCHAMPT I., TICHET G.
Les glycoséoses.
Ann. Biol. Clin. (Fr.), 1972, 30, 497-510.
71. LOEBO H., SMULDERS J., VAN THIEL E., BARAN D.
Etude de deux cas de glycoséose généralisée avec cardiomégalie (maladie de Pompe).
Rev. belge Path., 1964, 30, 167-187.
72. MAC ADAMS A.T., HUG G., BOVE K.E.
Glycogen storage disease type I to X ; criteria for morphological diagnosis.
Hum. Path., 1974, 5, 463-487.
73. MAC ARDLE B.
Metabolic and endocrine myopathies.
In "Disorders of voluntary muscle".
Ed. by Walton J.N., Churchill Livingstone, 1974, chap. 19, 726-755.
74. MARTIN J.J., DE BARSY T., VAN HOOFF F., PALLADINI G.
Pompe's disease : an inborn lysosomal disorder with storage of glycogen. A study of brain and striated muscle.
Acta Neuropath., 1973, 23, 229-244.
75. MATHIEU M., COTTE J.
Etude enzymatique de 21 cas de glycoséoses.
Rev. Europ. Et. Clin. et Biol., 1970, 15, 800-808.

76. MATHIEU M., COTTE J.
Problèmes biologiques posés par une maladie lysosomiale : la glycogénose de type II.
Cah. Méd. Lyon., 1971, 47, 1401-1409.
77. MOMMAERTS W.F.H.M., ILLINGWORTH B., PEARSON C.M., GUILLORY R.G., SERAYDARIAN K.
A functional disorder of muscle associated with the absence of phosphorylase.
Proc. Nat. Acad. Sci., 1959, 55, 791-797.
78. NADLER H.
Patterns of enzyme development utilizing cultivated human fetal cells derived from amniotic fluid.
Biochem. Genet., 1968, 2, 119-126.
79. NADLER H., BIGLAY R., HUG G.
Prenatal detection of Pompe's disease.
Lancet, 1970, 2, 369-370.
80. NEVSIMAL O., KOKURA P.
Evolution bénigne d'une glycogénose généralisée.
C.S. Neurol. Neurochir., 1973, 36, 174-178.
81. NITOWSKI H.M., GRUNFELD A.
Lysosomal glucosidase in type II glycogenosis, activity in leucocytes and cell cultures in relation to genotype.
J. Lab. Clin. Med., 1967, 69, 472-484.
82. PALLADINI G., MARTIN J.J.
Studio histochimico de sulle sostanze basofile muscolari nella malattia di Pompe.
Acta Neurol. Ital., 1972, 27, 140-142.
83. POMPE J.C.
Over idiopathische hypertrophie van het hart.
Ned. Tijdschr. Geneesk., (1932), 304-311.
84. PUTSCHAR W.
Über angeborene glykogenspeicherkrankheit des Herzen.
"Thesaurismosis glycogenica" (Von Gierke).
Z. Beitr. Path. Anat., 1932, 90, 222-232.
85. ROSENFELD E.L.
Alpha glucosidases (gamma amylases) in human and animal organisms.
Path. Biol. (Fr.), 1975, 23, 71-84.
86. ROTH J.C., WILLIAMS H.E.
The muscular variant of Pompe's disease.
J. Pediat., 1967, 71, 567-573.
87. SALAFSKY I., NADLER H.L.
Alpha 1-4 glucosidase activity in Pompe's disease.
Pediatrics, 1971, 79, 794-798.

88. SALAFSKY I., NADLER H.L.
A fluorometric assay of alpha glucosidase and its application in the study of Pompe's disease.
J. Lab. Clin. Med., 1973, 81, 450-454.
89. SALAFSKY I., NADLER H.L.
Deficiency of and alpha glucosidase in the urine of patients with Pompe's disease.
J. Pediatr. (USA), 1973, 82, 294-297.
90. SATOYOSHI E., KOWA H.
A new myopathy due to glycolytic abnormalities.
Trans. Amer. Neur. Ass., 1965, 71, 46-48.
91. SCHMID R., ROBBINS P.W., TRAUT R.R.
Glycogen synthesis in human muscle lacking phosphorylase.
Proc. Nat. Acad. Sci., 1959, 45, 1236-1240.
92. SCHMINCKE A.
Kongenital Herzhypertrophie bedingt durch diffuse Rhabdomyombildung.
Z. Beitr. Path. Anat., 1952, 70, 513-515.
93. SCHNABEL R.
Histochemistry of mucopolysaccharide-like substances (basophilic substance) in skeletal muscle in neuromuscular glucogenosis.
Acta Neuropath. (Berl.), 1971, 17, 169-179.
94. SCHOCHET S.S., MAC CORMICK W.F., ZELLWEGER H.
Type IV glycogenosis (amylopectinosis).
Arch. Path., 1970, 90, 354-363.
95. SEIFFERT D.
Die congenitalen multiplen Rhabdomyome des Herzens.
Z. Beitr. Path. Anat., 1900, 27, 145-152.
96. SEILER D., KELLETER R., KOLMER H.W., HEENE R.
Alpha glucosidase activity in leucocytes and lymphocytes of two adult patients with glycogen storage disease type II (Pompe's disease).
Experientia, 1973, 29, 972-973.
97. SENDEL A., STOEßNER P., ISCH F.
Une myopathie vacuolaire : "La glycogénose autophagique à début tardif".
Ann. Anat. Path., 1971, 16, 47-54.
98. SIDBURY J.B., MASON J., BURNS W.B. Jr, REUBNER B.H.
Type IV glycogenosis. Report of a case proven by characterization of glycogen and studied at necropsy.
Bull. Johns Hopkins Hosp., 1962, 57, 157-181.

99. SLOTIVINER P., SONG S.K., HAKER H.S.
Myopathy resembling Mac Ardle's syndrom.
Arch. Neurol., 1969, 20, 586-598.
100. SMITH H.L., AMICK L.D., SIDBURY J.B. Jr
Type II glycogenosis : report of a case with four years survival
and absence of acid maltase associated with an abnormal glycogen.
Amer. J. Dis. Child., 1966, 111, 475-481.
101. SMITH H.L., ZELLWEGER H., AFIFI A.K.
Muscular form of glycogenosis type II (Pompe) : report of a case
with unusual features.
Neurology, 1967, 17, 537-549.
102. SMITH R.S., REINECKE R.D.
Electron microscopy of ocular muscle in type II glycogenosis
(Pompe's disease).
Amer. J. Ophthlmo., 1972, 73, 965-970.
103. SWAIMAN K.F., KENNEDY W.R., SAULS H.S.
Late infantile acid maltase deficiency.
Arch. Neurol., 1968, 18, 642-648.
104. TARUI S., OKUNO G., IKURA Y., TANAKA T., SUDA M., NISKIKAWA M.
Phosphofructokinase deficiency in skeletal muscle.
A new type of glycogenosis.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1965, 19, 517-523.
105. TENCORI R., BACCICHETTI C., ZACCHELLO F., SARTORI E.
Metachromasia in cultured fibroblasts of subjects with glyco-
genosis type II.
Experientia, 1970, 26, 1238-1239.
106. THOMSON W.H.S., MAC LAURIN T.C., PRINEAS J.W.
Skeletal muscle glycogenosis : an investigation of two dissimi-
lar cases.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1963, 26, 60-68.
107. VAN CREVELD S.
Glycogen disease.
Arch. Dis. Childh., 1959, 34, 298-301.
108. VAN HOOFF F., HUE I., DE BARSY Th., JACQUEMIN P.
Glycogen storage disease.
Biochimie, 1972, 54, 745-751.
109. VERITY M.A., ANDIMAN R., MUNSAT J.L.
The lysosome : a role in disease.
Ann. Intern. Med., 1973, 78, 725-738.
110. WIRCHOW R.
Congenitale cavernöse Myome des Herzens.
Virchow's Arch. Path. Anat., 1864, 30, 468-471.

111. VON GIERKE E.
Hepatonephromegalia glikogenica (glykogenspeicherkrankheit der Leber und Nieren).
Beitr. Path. Anat., 1929, 82, 497-508.
112. WAGNER R., PARNAS J.K.
Über eine eigenartige störung des Kohlenhydratstoffwechsels und ihre Beziehungen zum Diabetes mellitus.
Z. Ges. Exp. Med., 1921, 25, 361-369.
113. WILLIAMS H.E., KENDIG E.H., FIELD T.B.
Leucocyte debranching enzyme in glycogen storage disease.
J. Clin. Invest., 1963, 42, 656.
114. WOLFE H.J., COHEN R.B.
Non glycogen polysaccharide storage in glycogenosis type II (Pompe's disease).
Arch. Path., 1968, 86, 579-584.
115. WOLFF K.
Beitrag zur Morphologie und chemie der glykogenspeicherkrankheit.
Beitr. Path. Anat. Path., 1936, 97, 289-306.
116. WYSS R., KOSTER J.F., HÜLSMANN W.C.
Choice of leucocyte preparation in the diagnosis of glycogen storage disease type II (Pompe's disease).
Clin. Chim. Acta, 1971, 35, 277-288.
117. ZACCHELLO F., TENCORI R., BACCICHETTI C.
Glycogen storage disease in cell cultures from muscle.
Experientia, 1969, 25, 1316-1317.
118. ZELLWEGER H., BROWN B., MAC CORMICK W.F., TU J.
A mild form of muscular glycogenosis in two brothers with alpha 1-4 glucosidase deficiency.
Ann. Paediatr. (Basel), 1965, 205, 413.
119. ZELLWEGER H., DARK A., ABU-HADAD G.A.
Glycogen storage disease of skeletal muscle. Report of two cases and review of the literature.
Pediatrics, 1955, 15, 715-732.

